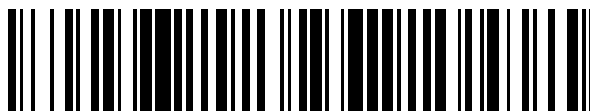


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 518**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01) **C07D 263/22** (2006.01)

**A61K 31/495** (2006.01) **C07D 213/84** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01) **C07D 295/135** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

**A61P 1/10** (2006.01)

**A61P 1/14** (2006.01)

**C07D 241/04** (2006.01)

**C07D 295/12** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2011** **E 11828999 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2623492**

54 Título: **Compuesto derivado de ciclohexano**

30 Prioridad:

**27.09.2010 JP 2010215403**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**22.07.2014**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)**  
**3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku**  
**Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**TODA, NARIHIRO;**  
**TAKANO, RIEKO;**  
**SHIDA, TAKESHI;**  
**KATAGIRI, TAKAHIRO;**  
**IWAMOTO, MITSUHIRO;**  
**ASHIDA, SHINJI y**  
**YAMAZAKI, MAMI**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 478 518 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto derivado de ciclohexano

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto derivado de ciclohexano que tiene actividad farmacológica, a una composición farmacéutica que contiene el mismo y a dicho compuesto y composición para su uso para el tratamiento de diversos trastornos.

Además, puesto que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención tiene actividad agonista por el receptor acoplado a proteína G (GPR) 38, se proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente terapéutico o profiláctico para un estado patológico o un trastorno mediado por GPR38. En particular, la invención proporciona el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente terapéutico y/o profiláctico para trastornos gastrointestinales asociados con hipomotilidad, por ejemplo, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (en particular enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE)), dispepsia funcional (DF), trastornos funcionales del intestino tales como síndrome del intestino irritable (en particular síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)), gastroparesia diabética, estreñimiento (en particular estreñimiento funcional), disfunción intestinal inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal posoperatoria (en particular obstrucción intestinal posoperatoria), síntomas gastrointestinales asociados con esclerodermia, etc. (preferentemente, un agente terapéutico y/o profiláctico para trastornos funcionales del intestino tales como SII-E, gastroparesia diabética y estreñimiento), y además como adyuvante farmacéutico para su uso en el tratamiento previo para exploración por rayos X con enema de bario por lavado intestinal oral.

Además, la invención se refiere a un agente profiláctico o terapéutico para las enfermedades descritas antes que contiene el compuesto de la invención como principio activo, una composición para la prevención o tratamiento de enfermedades descritas antes que contiene el compuesto como principio activo y el uso del compuesto para producir un producto farmacéutico para la prevención o tratamiento de las enfermedades descritas antes.

**25 Técnica anterior**

GPR38 es un receptor acoplado a proteína G de siete dominios transmembrana que tiene una elevada afinidad por el péptido motilina y se considera que un agonista de GPR38 emula la actividad de motilina.

Un procedimiento para medir la actividad agonista de GPR38, un compuesto de bajo peso molecular que tiene actividad agonista de GPR38 y la utilidad del compuesto en el tratamiento de trastornos gastrointestinales se conoce en general y se describe en los documentos de patente 1 a 3, etc.

Además, en el documento no patente 1, etc. se conoce también de forma general y se describe un procedimiento para evaluar trastornos gastrointestinales en conejos mediante una prueba usando un aparato Magnus.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

35 Documento de patente 1: documento WO 2008/729 (que corresponde a las publicaciones de Estados Unidos números 2008/27065 y 2009/192160)

Documento de patente 2: documento WO 2007/144400 (que corresponde a la publicación de Estados Unidos número 2009/131453)

40 Documento de patente 3: documento WO 2009/68552 (que corresponde a la publicación de Estados Unidos número 2010/0256364)

Documento no patente

Documento no patente 1: Pharmacology, 79(3), páginas 137-148, 2007

**Sumario de la invención**

Problemas a solucionar por la invención

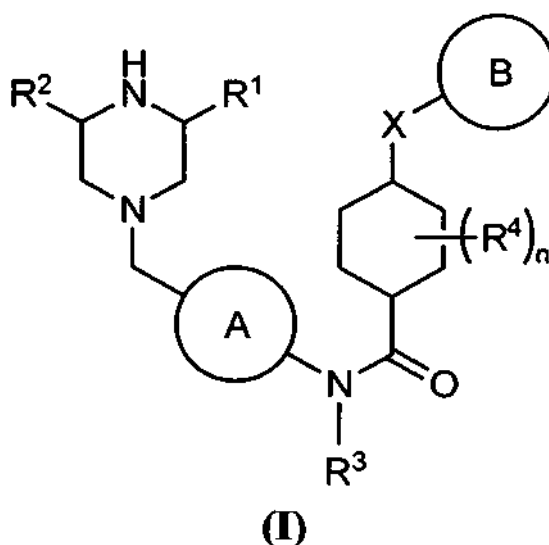
45 Los autores de la presente invención han realizado intensos estudios y, como resultado, han descubierto que un compuesto representado por la fórmula (I) descrita más adelante, de forma inesperada, tiene una excelente actividad agonista de GPR38 basada en su estructura química específica, y además posee excelentes propiedades físicas como preparación farmacéutica tales como estabilidad, y por tanto, se puede usar en un producto farmacéutico que sea seguro y útil como agente profiláctico o terapéutico para estados patológicos o enfermedades asociados con trastornos gastrointestinales, etc. Así, la invención se ha completado basándose en estos hallazgos.

Es decir, la invención es útil como agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como trastornos gastrointestinales asociados con hipomotilidad, por ejemplo, ERGE, DF, enfermedades funcionales del intestino tales como síndrome del intestino irritable, gastroparesia diabética, estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal posoperatoria, síntomas gastrointestinales asociados con esclerodermia, etc., y además como adyuvante farmacéutico para su uso en el tratamiento previo para exploración por rayos X con enema de bario por lavado intestinal oral.

Medios para solucionar los problemas

La invención se refiere a:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que A representa un grupo fenileno (el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3 y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ), un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ), o un grupo cicloalquilo C3-C10 (el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ );  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3;  $R^3$  representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10, un grupo alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, o un grupo hidroxialquilo C1-C3;  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un átomo de halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquilo C1-C3)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)- o un enlace sencillo; y el grupo sustituyente A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 {el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6), un grupo carbamido que puede estar opcionalmente sustituido con uno o tres grupos alquilo C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo C1-C6 alifático alquil C1-C6-amino, un grupo amidoxi que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo cicloalquilo C3-C10 (el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo C1-C6 (el grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo C1-C6 (el grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo

5 alcóxi C1-C6-alquilo C1-C6 (el grupo alcóxi-alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo hidróxi, un grupo alcóxi C1-C6, un grupo hidróxi-alquilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcóxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcóxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo hidróxi-alcoxi C1-C6, un grupo arilalcoxi C6-C10, un grupo alquil C1-C6-tio, un grupo carboxilo, un grupo alcóxi C1-C6-carbonilo, un grupo hidróxi, un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquil C1-C6-amino, un grupo cicloalquil C3-C10-amino, un grupo dialquil C1-C6-amino, un grupo alcóxi C1-C6-amino, un grupo acilamino alifático C1-C6, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo y un grupo arilo C6-C10;

(2) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que A es un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C3;

15 (3) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) o (2) anterior, en el que B es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ) o un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ );

20 (4) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) o (2) anterior, en el que B es un grupo piridilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  o un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ;

25 (5) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en el que  $R^1$  es un grupo alquilo C1-C3;

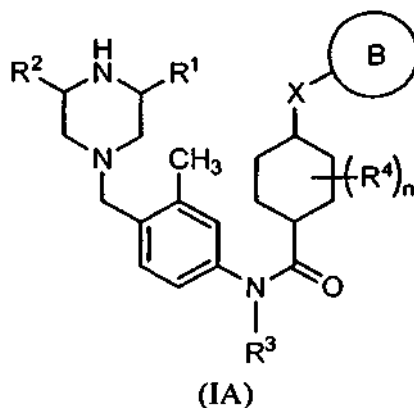
(6) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (5) anteriores, en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.

(7) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (6) anteriores, en el que  $R^3$  es un grupo alquilo C1-C3;

30 (8) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores, en el que  $R^4$  es un átomo de hidrógeno.

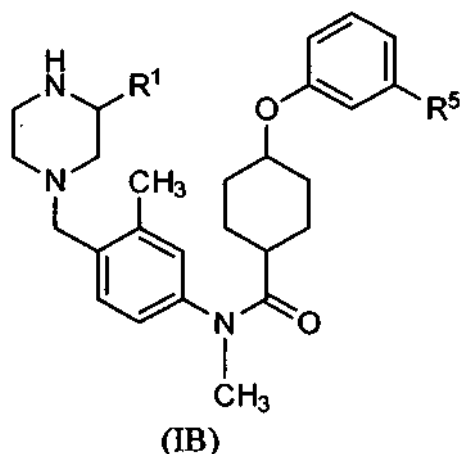
(9) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (8) anteriores, en el que X es -O- o -NH-;

35 (10) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, representado por la siguiente fórmula general (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, y n son como se definen en (1) ;

(11) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, representado por la siguiente fórmula general (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3; R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado de grupo sustituyente α; y grupo sustituyente α como se define en (1).

5 (12) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (11) anterior, en el que R<sup>1</sup> es un grupo metilo;

(13) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (11) o (12) anterior, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C1-C6 {el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6), un grupo carbamido que puede estar opcionalmente sustituido con uno o tres grupos alquilo C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo C1-C6 alifático alquil C1-C6-amino, un grupo amidoxi que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo hidroxialquilo C1-C6 (el grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), o un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 (el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre);

(14) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, en el que grupo sustituyente A consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 (el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo cicloalquilo C3-C10 (el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo C1-C6 (el grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo C1-C6 (el grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 (el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, a un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo hidroxialcoxi C1-C6, un grupo arilalcoxi C6-C10, un grupo alquil C1-C6-tio, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquil C1-C6-amino, un grupo cicloalquil C3-C10-amino, un grupo

dialquil C1-C6-amino, un grupo alcoxi C1-C6-amino, un grupo acilamino alifático C1-C6, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo, y un grupo arilo C6-C10];

(15) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es:

trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida,

5 trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida,

trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida,

trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida,

10 trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida,

[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]acetato de etilo,

ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]acético,

15 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]acetato de isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es:

trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida, trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida, metilcarbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi)bencilo, carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]etilo, metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)amino]fenil]etilo, dimetilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)amino]fenil]etilo, trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida, trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 (17) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(18) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 (19) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 (20) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(21) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 (22) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es metilcarbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi)bencilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(23) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

50 (24) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es

metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil}carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 (25) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el punto (1) anterior, que es dimetilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil}carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 (26) el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con los puntos (1) a (25) anteriores, en el que la sal farmacológicamente aceptable es fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, perclorato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, maleato, sal glicina, sal lisina, sal arginina, sal ornitina, sal ácido glutámico o sal ácido aspártico;

(27) un medicamento que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (26) anteriores como principio activo;

(28) el medicamento de acuerdo con el punto (27) anterior, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con GPR38;

15 (29) el medicamento de acuerdo con el punto (27) anterior, para su uso como agente terapéutico o profiláctico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad;

(30) el medicamento de acuerdo con el punto (27) anterior, para su uso como agente terapéutico o profiláctico para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento, gastroparesia diabética o estreñimiento;

20 (31) el medicamento de acuerdo con el punto (27) anterior, para su uso como agente terapéutico o profiláctico para enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, gastroparesia diabética, estreñimiento, disfunción del intestino inducida por opioides, ileo paralítico, o parálisis gastrointestinal posoperatoria; y

25 (32) uso del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (26) anteriores, para la preparación de un agente profiláctico o terapéutico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad.

En la invención, el "grupo alquilo C1-C3" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o n-propilo. En el caso de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, el sustituyente en el grupo fenileno representado por A, y -N(alquilo C1-C3)-, el grupo alquilo C1-C3 es preferentemente un grupo metilo.

30 En la invención, el "grupo alquilo C1-C6" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito antes como ejemplo del "grupo alquilo C1-C3" o un grupo n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo. En el caso de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, el grupo alquilo C1-C6 es preferentemente un grupo metilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo aminocarbonilo que puede estar sustituido en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo amidoxi que puede estar sustituido en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo carbamido que puede estar sustituido en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , y el sustituyente en el grupo aminocarbonilo que puede estar sustituido en el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alquilo C1-C6 es preferentemente un grupo alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono, y lo más preferentemente, un grupo metilo.

45 En la invención, el "grupo cicloalquilo C3-C10" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 10 miembros que puede estar condensado con otro anillo, y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo. En el caso de M, el grupo cicloalquilo C3-C10 es preferentemente un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 7 miembros o un grupo cicloalquilo C3-C7 condensado con un grupo fenilo, y más preferentemente, un grupo ciclohexilo, 2,3-dihidroindenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, o 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulenilo. En el caso de R<sup>3</sup>, B y grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo cicloalquilo C3-C10 es preferentemente un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 7 miembros y, más preferentemente, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

55 En la invención, el grupo "haloalquilo C1-C6" se refiere a un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" descrito antes está sustituido con un átomo de halógeno(s), y puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, triclorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-yodoetilo, 3-cloropropilo, 2,2-dibromoetilo, 4-fluorobutilo, 6-yodohexilo o 2,2-dibromoetilo. En el caso de R<sup>1</sup>, el grupo haloalquilo C1-C6 es preferentemente un grupo trifluorometilo o difluoroetilo, y en el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo haloalquilo C1-C6 es preferentemente un grupo trifluorometilo o difluorometilo.

En la invención, el “grupo aminoalquilo C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está sustituido con un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo aminometilo, aminoetilo, aminopropilo o aminobutilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo aminoalquilo C1-C6 es preferentemente un grupo aminometilo.

- 5 En la invención, el “grupo hidroxialquilo C1-C3” se refiere a un grupo en el que el grupo “alquilo C1-C3” antes citado está sustituido con un grupo hidroxilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, hidroxietilo, 1-hidroxietilo o hidroxipropilo. En el caso de  $R^3$ , el grupo hidroxialquilo C1-C3 es preferentemente un grupo hidroximetilo o un grupo 1-hidroxietilo.

- 10 En la invención, el “grupo hidroxialquilo C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está sustituido con un grupo hidroxilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito antes como ejemplo del “grupo hidroxialquilo C1-C3” o un grupo hidroxibutilo, hidroxipentilo o hidroxihexilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$  y el sustituyente en el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo hidroxialquilo C1-C6 es preferentemente un grupo hidroximetilo o un grupo 1-hidroxietilo.

- 15 En la invención, el “grupo alcoxi C1-C3” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C3” descrito antes está unido a un átomo de oxígeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 3 átomos de carbono tal como metoxi, etoxi, n-propoxi o isopropoxi. En el caso del sustituyente en fenileno representado por A, el grupo alcoxi C1-C3 es preferentemente un grupo metoxi o grupo etoxi.

- 20 En la invención, el “grupo alcoxi C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está unido a un átomo de oxígeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito antes como ejemplo del “grupo alcoxi C1-C3” o un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 2-metilbutoxi, neopentoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, o 2,3-dimetilbutoxi. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo acilamino alifático C1-C6 que va a ser sustituido por el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alcoxi C1-C6 es preferentemente un grupo metoxi o grupo etoxi.

- 30 En la invención, el “grupo haloalcoxi C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo haloalquilo C1-C6” descrito antes está unido a un átomo de oxígeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo trifluorometoxi, triclorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, fluorometoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-cloroetoxi, 2-fluoroetoxi o 2,2-dibromoetoxi. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo haloalcoxi C1-C6 es preferentemente un grupo trifluorometoxi o grupo difluorometoxi.

En la invención, el “grupo alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3” se refiere a un grupo en el que el “grupo alcoxi C1-C3” descrito antes está unido al “grupo alquilo C1-C3” descrito antes, y puede ser, por ejemplo, un grupo metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, n-propoximetilo, n-propoxietilo o isopropoximetilo. En el caso de  $R^3$ , el grupo alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3 es preferentemente un grupo metoxietilo.

- 35 En la invención, el “grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo alcoxi C1-C6” descrito antes está unido al “grupo alquilo C1-C6” descrito antes”, y puede ser, por ejemplo, un grupo descrito antes como ejemplo del “grupo alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3” o un grupo n-butoximetilo, isobutoximetilo, s-butoximetilo, terc-butoximetilo, n-pentoximetilo, isopentoximetilo, 2-metilbutoximetilo, neopentoximetilo, n-hexiloximetilo, 4-metilpentoximetilo, 3-metilpentoximetilo, 2-metilpentoximetilo, 3,3-dimetilbutoximetilo, 2,2-dimetilbutoximetilo o 1,1-dimetilbutoximetilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 es preferentemente un grupo metoximetilo.

En la invención, el “grupo hidroxialcoxi C1-C6” se refiere a un grupo en el que un grupo hidroxilo está unido al “grupo alcoxi C1-C6” descrito antes, y puede ser, por ejemplo, un grupo hidroximetoxi o hidroxietoxi. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo hidroxialcoxi C1-C6 es preferentemente un grupo hidroximetoxi.

- 45 En la invención, el “grupo alquil C1-C6-tio” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está unido a un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo metiltio, etiltio, o t-butiltio. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alquil C1-C6-tio es preferentemente un grupo metiltio.

- 50 En la invención, el “grupo arilo C6-C10” se refiere a un grupo hidrocarbonado que tiene 6 a 10 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, indenilo, naftilo, o bifenilo. En el caso de B y grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo arilo C6-C10 es preferentemente un grupo fenilo.

En la invención, el “grupo ariloxi C6-C10” se refiere a un grupo en el que el “grupo arilo C6-C10” descrito antes está unido a un átomo de oxígeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo feniloxi, indeniloxi, o naftiloxi. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo ariloxi C6-C10 es preferentemente un grupo feniloxi.

- 55 En la invención, el “grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre” se refiere a un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 átomos seleccionados de un átomo de azufre, un átomo de oxígeno y un átomo de



nitrógeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, o tetrazolilo; o un grupo parcial o totalmente reducido que corresponde a cualquiera de estos grupos heterocíclicos aromáticos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o tetrahidropiranilo. A propósito, el “grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros” descrito antes puede estar condensado con otro grupo cíclico, y puede ser, por ejemplo, un grupo benzofuranilo, cromenilo, indolidinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolidinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftilidino, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 3,4-dihidro-1H-isocromenilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo. En el caso de B, el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros es preferentemente un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático tal como pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo; o un grupo parcial o totalmente reducido que corresponde a cualquiera de estos grupos heterocíclicos aromáticos tales como morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo o tetrahidropiranilo, más preferentemente, un grupo piridilo, pirimidilo, pirazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahidropiranilo, y aun más preferentemente, un grupo heterocíclico aromático. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo cicloalquilo C3-C10 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo cicloalquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo hidroxialquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , y el sustituyente en el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros es preferentemente un grupo heterocíclico aromático.

En la invención, el “grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre” se refiere a un grupo en el que el “grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros” descrito antes que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre” está unido a un grupo carbonilo, y en el caso del sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 que puede estar sustituido en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros es preferentemente un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, un grupo carbonilo heterocíclico aromático tal como pirrolcarbonilo, azepincarbonilo, pirazolcarbonilo, imidazolcarbonilo, oxazolcarbonilo, isoxazolcarbonilo, tiazolcarbonilo, isotiazolcarbonilo, 1,2,3-oxadiazolcarbonilo, triazolcarbonilo, tetrazolcarbonilo, tiadiazolcarbonilo, piridincarbonilo, piridazincarbonilo, pirimidincarbonilo o pirazincarbonilo; un grupo carbonilo heterocíclico parcial o totalmente reducido que corresponde a cualquiera de estos grupos carbonilo heterocíclico aromático tal como morfolincarbonilo, tiomorfolincarbonilo, pirrolidincarbonilo, pirrolincarbonilo, imidazolidincarbonilo, imidazolincarbonilo, pirazolincarbonilo, piperidincarbonilo, piperazincarbonilo o tetrahidropirancarbonilo; o un grupo que tiene un grupo oxo en el anillo tal como un grupo 2-oxopirrolidincarbonilo o 2-oxo-1,3-oxazolidincarbonilo, y más preferentemente, un grupo pirrolidincarbonilo.

En la invención, el “grupo alcóxicarbonilo C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo alcoxi C1-C6” descrito antes” está unido a un grupo carbonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, 4-metilpentoxicarbonilo, 3-metilpentoxicarbonilo, 2-metilpentoxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo o 2,3-dimetilbutoxicarbonilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo cicloalquilo C3-C10 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo haloalquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el sustituyente en el grupo hidroxialquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , y el sustituyente en el grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , grupo alcoxi C1-C6-carbonilo es preferentemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o isopropoxicarbonilo.

En la invención, el “grupo acilo alifático C1-C6” se refiere a un grupo en el que un grupo hidrocarbonado alifático que tiene 1 a 6 átomos de carbono está unido a un grupo carbonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilo tal como un grupo formilo, acetilo, propionilo, butililo, isobutililo, pentanoilo, pivaloilo, valerilo o isovalerilo; un grupo a haloalquilcarbonilo tal como cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; un grupo alcóxialquilcarbonilo inferior tal como metoxiacetilo; un grupo alquilcarbonilo saturado tal como (E)-2-metil-2-butenilo; o similar. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$  y el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , grupo acilo alifático C1-C6 es preferentemente un grupo formilo, un grupo acetilo o un grupo trifluoroacetilo.

En la invención, el “grupo alquil C1-C6-amino” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está unido a un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, s-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, 2-metilbutilamino, neo-pentilamino, 1-etilpropilamino, n-hexilamino, iso-hexilamino, 4-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 2-metil-pentilamino, 1-metilpentilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino o 2-etilbutilamino. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alquil C1-C6-amino es preferentemente un grupo metilamino, un grupo etilamino o un

grupo isopropilamino.

En la invención, el “grupo cicloalquil C3-C10-amino” se refiere a un grupo en el que el “cicloalquilo C3-C10” citado antes está unido a un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, cicloheptilamino, norbornilamino o adamantilamino. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo cicloalquil C3-C10-amino es preferentemente un grupo amino hidrocarbonato cíclico saturado de 3 a 7 miembros.

En la invención, el “grupo dialquil C1-C6-amino” se refiere a un grupo en el que un grupo amino está sustituido con dos de los “grupos alquilo C1-C6” descritos antes que puede ser iguales o distintos, y puede ser, por ejemplo, un grupo N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di-n-propilamino, N,N-diisopropilamino, N,N-di-n-butilamino, N,N-di-isobutilamino, N,N-di-s-butilamino, N,N-di-terc-butilamino, N,N-di-n-pentilamino, N,N-diisopentilamino, N,N-di-2-metilbutilamino, N,N-dineopentilamino, N,N-di-1-etilpropilamino, N,N-di-n-hexilamino, N,N-diisohexilamino, N,N-di-4-metilpentilamino, N,N-di-3-metilpentilamino, N,N-di-2-metilpentilamino, N,N-di-1-metilpentilamino, N,N-etilmetilamino o N,N-isopropilmetilamino. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo dialquil C1-C6-amino es preferentemente un grupo dimetilamino o dietilamino.

En la invención, el “grupo alcoxi C1-C6-amino” se refiere a un grupo en el que el “grupo alcoxi C1-C6” descrito antes está unido a un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo alcoxi-amino de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxiamino, etoxiamino, n-propoxiamino, isopropoxiamino, n-butoxiamino, isobutoxiamino, s-butoxiamino, terc-butoxiamino, n-pentoxiamino, isopentoxiamino, 2-metilbutoxiamino, neopentoxiamino, n-hexiloxiamino, 4-metilpentoxiamino, 3-metilpentoxiamino, 2-metilpentoxiamino, 3,3-dimetilbutoxiamino, 2,2-dimetilbutoxiamino, 1,1-dimetilbutoxiamino, 1,2-dimetilbutoxiamino, 1,3-dimetilbutoxiamino o 2,3-dimetilbutoxiamino. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alcoxi C1-C6-amino es preferentemente un grupo metoxiamino, un grupo etoxiamino o un grupo n-propoxiamino.

En la invención, el “grupo acilamino alifático C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo acilo alifático C1-C6” citado antes está unido a un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilamino tal como un grupo formilamino, acetilamino, propionilamino, isopropanoilamino, butanoilamino, isobutanoilamino, pentanoilamino, pivaloilamino, valerilamino o isovalerilamino; un grupo haloalquilcarbonilamino tal como cloroacetilamino, dicloroacetilamino, tricloroacetilamino o trifluoroacetilamino; un grupo alcóxialquilcarbonilamino inferior tal como metoxiacetilamino; un grupo alquilcarbonilamino insaturado tal como (E)-2-metil-2-butenoilamino; o similares. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$  y el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo acilamino alifático C1-C6 es preferentemente un grupo isopropanoilamino.

En la invención, el “grupo acilo alifático C1-C6-alquilamino C1-C6” se refiere a un grupo en el que el “grupo acilo alifático C1-C6” citado antes está unido al grupo amino del “grupo alquil C1-C6-amino” citado antes, y puede ser, por ejemplo, un grupo alquilcarbonilalquilamino tal como un grupo formilmetilamino, acetilmetilamino, propionilmetilamino, isopropanoilmetilamino, butanoilmetilamino o isobutanoilmetilamino; un grupo haloalquilcarbonilalquilamino tal como as cloroacetilmetilamino, dicloroacetilmetilamino, tricloroacetilmetilamino o trifluoroacetilmetilamino; un grupo alcóxialquilcarbonilalquilamino inferior tal como metoxiacetilmetilamino; o similares. En el caso del sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo acilo alifático C1-C6-alquilamino C1-C6 es preferentemente un grupo isopropanoilmetilamino.

En la invención, el “grupo alcoxi C1-C6-carbonilamino” se refiere a un grupo en el que el “grupo alcoxi C1-C6” descrito antes está unido a un grupo carbonilamino, y puede ser, por ejemplo, un grupo alcóxicarbonilamino de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, n-butoxicarbonilamino, isobutoxicarbonilamino, s-butoxicarbonilamino, terc-butoxicarbonilamino, n-pentoxicarbonilamino, isopentoxicarbonilamino, 2-metilbutoxicarbonilamino, neopentoxicarbonilamino, n-hexiloxicarbonilamino, 4-metilpentoxicarbonilamino, 3-metilpentoxicarbonilamino, 2-metilpentoxicarbonilamino, 3,3-dimetilbutoxicarbonilamino, 2,2-dimetilbutoxicarbonilamino, 1,1-dimetilbutoxicarbonilamino, 1,2-dimetilbutoxicarbonilamino, 1,3-dimetilbutoxicarbonilamino o 2,3-dimetilbutoxicarbonilamino. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$  y el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alcoxi C1-C6-carbonilamino es preferentemente un grupo metoxicarbonilamino, un grupo etoxicarbonilamino, o un grupo n-propoxicarbonilamino.

En la invención, el “grupo alquil C1-C6-sulfonilo” se refiere a un grupo en el que el “grupo alquilo C1-C6” descrito antes está unido a un grupo sulfonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, n-butanosulfonilo, isobutanosulfonilo, s-butanosulfonilo, terc-butanosulfonilo, n-pentanosulfonilo, iso-pentanosulfonilo, 2-metilbutanosulfonilo, neopentanosulfonilo, n-hexanosulfonilo, 4-metilpentanosulfonilo, 3-metil-pentanosulfonilo, 2-metilpentanosulfonilo, 3,3-dimetilbutanosulfonilo, 2,2-dimetilbutanosulfonilo, 1,1-dimetilbutanosulfonilo, 1,2-dimetilbutanosulfonilo, 1,3-dimetilbutanosulfonilo, o 2,3-dimetilbutanosulfonilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$  y el sustituyente en el grupo alquilo C1-C6 en el grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo alquil C1-C6-sulfonilo es preferentemente un grupo alcanosulfonilo de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y, lo más preferentemente, un grupo metanosulfonilo.

En la invención, el “grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo” se refiere a un grupo en el que el “ grupo dialquil C1-C6-

amino" descrito antes está unido a un grupo sulfonilo, y puede ser, por ejemplo, un grupo N,N-dimetilaminosulfonilo, N,N-dietilaminosulfonilo, N,N-di-n-propilaminosulfonilo, N,N-diisopropilaminosulfonilo, N,N-di-n-butilaminosulfonilo, N,N-di-isobutilaminosulfonilo, N,N-di-s-butilaminosulfonilo, N,N-di-terc-butilaminosulfonilo, N,N-di-n-pentilaminosulfonilo, N,N-diisopentilaminosulfonilo, N,N-di-2-metilbutilaminosulfonilo, N,N-dineopentilaminosulfonilo, N,N-di-1-etilpropilaminosulfonilo, N,N-di-n-hexilaminosulfonilo, N,N-diisohexilaminosulfonilo, N,N-di-4-metilpentilaminosulfonilo, N,N-di-3-metilpentilaminosulfonilo, N,N-di-2-metilpentilaminosulfonilo, N,N-di-1-metilpentilaminosulfonilo, N,N-etilmetil-aminosulfonilo o N,N-isopropilmetilaminosulfonilo. En el caso del grupo sustituyente  $\alpha$ , el grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo es preferentemente un grupo dimetilaminosulfonilo o dietilaminosulfonilo.

En la invención, el "átomo de halógeno" es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. En el caso de  $R^4$ , el sustituyente en el grupo fenileno representado por A, y grupo sustituyente  $\alpha$ , el átomo de halógeno es preferentemente un átomo de cloro o un átomo de flúor y, más preferentemente, un átomo de flúor.

En la invención, la "sal farmacológicamente aceptable" se refiere a una sal que puede formarse por reacción con un ácido en el caso en que el compuesto de la invención tenga un grupo básico tal como un grupo amino, o por reacción con una base en el caso en que el compuesto de la invención tenga un grupo ácido tal como un grupo carboxilo.

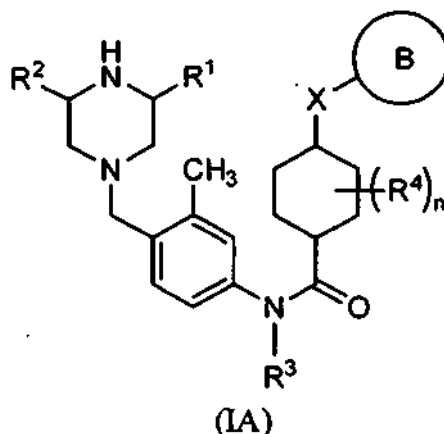
La sal derivada de un grupo básico puede ser, preferentemente, una sal halohídrica tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato o yodhidrato; una sal de ácido inorgánico tal como un nitrato, un perclorato, un sulfato, o un fosfato; un alcanosulfonato inferior tal como un metanosulfonato, un trifluorometanosulfonato, o un etanosulfonato; un arilsulfonato tal como un bencenosulfonato un p-toluenosulfonato; una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, o un maleato; o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de un ácido glutámico, o una sal de ácido aspártico. La sal es preferentemente una sal halohídrica o una sal de ácido inorgánico.

Por otro lado, la sal derivada de un grupo ácido puede ser preferentemente una sal metálica tal como una sal de un metal alcalino (tal como una sal de sodio, una sal de potasio, o una sal de litio), una sal de metal alcalinotérreo (tal como una sal de calcio o una sal de magnesio), una sal de aluminio, o una sal de hierro; una sal de amina tal como una sal de amina inorgánica (tal como una sal de amonio) o una sal de amina orgánica (tal como una sal de t-octilamina, una sal de dibencilamina, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una sal de alquil éster de fenilglicina, una sal de etilendiamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de dicitlohexilamina, una sal de N,N'-dibenciletildiamina, una sal de cloroprocaína, una sal de procaína, una sal de dietanolamina, una sal de N-bencilfenetilamina, una sal de piperazina, una sal de tetrametilamonio o una sal de tris(hidroximetil)aminometano); o una sal de aminoácido tal como una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de ácido glutámico, o una sal de ácido aspártico.

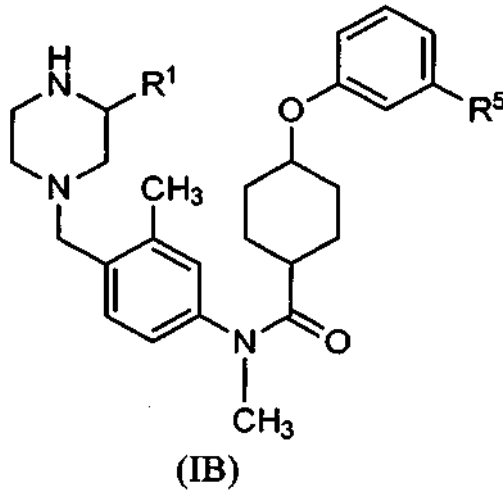
A propósito, el compuesto derivado de ciclohexano que tiene la fórmula general (I) descrita antes puede tener diversos isómeros. En lo referente a la fórmula general (I) descrita antes, estos isómeros y mezclas racémicas y no racémicas de estos isómeros están todos representados por una única fórmula. Por tanto, la invención incluye todos estos isómeros y mezclas de estos isómeros en diversas proporciones. Además, la invención también incluye compuestos marcados con cualquiera de los diversos radioisótopos [tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ), carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) y similares] o no radioisótopos [deuterio ( $^2\text{H}$ ) y similares].

Además, en el caso de que los compuestos derivados de ciclohexano que tienen la fórmula general (I) descrita antes y las sales de los mismos formen solvatos (por ejemplo, hidratos), la invención también incluye todos los citados solvatos.

En la invención, la fórmula general (I) es preferentemente la siguiente fórmula general (IA).

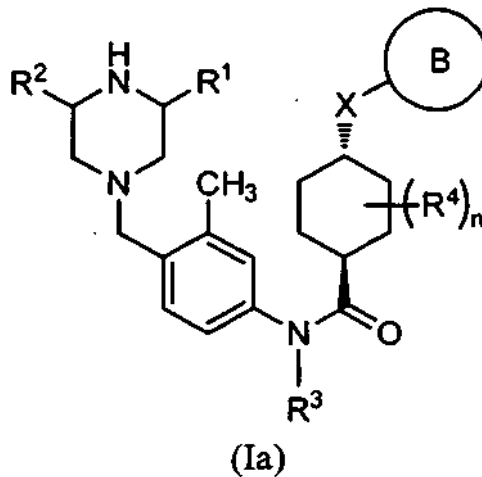


En esta fórmula, B, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y n tienen las mismas definiciones que se han descrito antes. La fórmula general (I) es más preferentemente la siguiente fórmula general (IB).

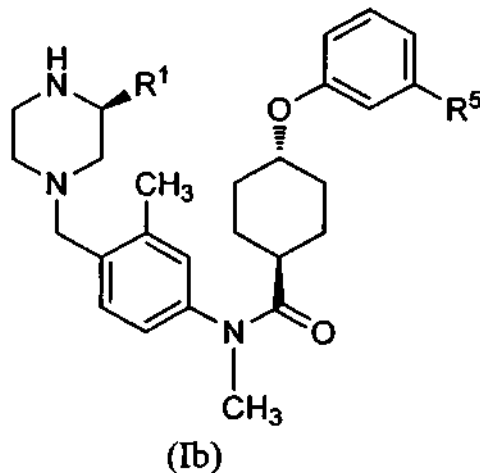


En esta fórmula, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> tienen las mismas definiciones que se han descrito antes.

- 5 La fórmula general (IA) es preferentemente la siguiente fórmula general (Ia).



En la fórmula, B, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y n tienen las mismas definiciones que se han descrito antes. La fórmula general (IA) es más preferentemente la siguiente fórmula general (Ib).



- 10 En esta fórmula, R<sup>1</sup> y R<sup>5</sup> tienen las mismas definiciones que se han descrito antes.

A es preferentemente un grupo fenileno o un grupo fenileno sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C3, y más preferentemente un grupo fenileno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1-C3.

5 B es preferentemente un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ) o un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ), y más preferentemente un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  o un grupo piridilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .

10  $R^1$  es preferentemente un grupo alquilo C1-C3 y más preferentemente un grupo metilo.

$R^2$  es preferentemente un átomo de hidrógeno.

$R^3$  es preferentemente un grupo alquilo C1-C6, y más preferentemente un grupo metilo.

$R^4$  es preferentemente un átomo de hidrógeno.

n es preferentemente 1 o 2.

15 X es preferentemente -N- o -O-, y más preferentemente -O-.

20 En el caso en que el grupo arilo C6-C10 representado por B esté sustituido, el grupo sustituyente  $\alpha$  es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 {el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6), un grupo carbamido que puede estar opcionalmente sustituido con uno o tres grupos alquilo C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo C1-C6 alifático alquil C1-C6-amino, un grupo amidoxi que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo hidroxialquilo C1-C6, o un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 (el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-aminocarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), y más preferentemente un grupo alquilo C1-C6 {el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6) y un grupo amidoxi que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6} o un grupo hidroxialquilo C1-C6.

35 En el caso en que el grupo cicloalquilo C3-C10 representado por B esté sustituido, el grupo sustituyente  $\alpha$  es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo y un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo) o un grupo hidroxialquilo C1-C6.

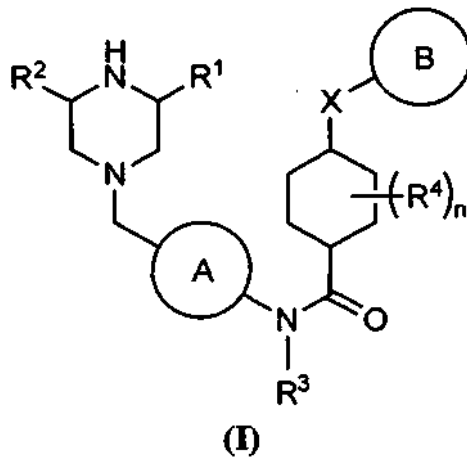
40 En el caso en que el grupo heterocíclico 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre representado por B este sustituido, el grupo sustituyente  $\alpha$  es preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 (el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo y un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo), un grupo hidroxialquilo C1-C6, o un grupo ciano, y más preferentemente un grupo ciano.

45  $L^1$  es preferentemente un grupo butoxicarbonilo.

$L^2$  es preferentemente un grupo t-butilo.

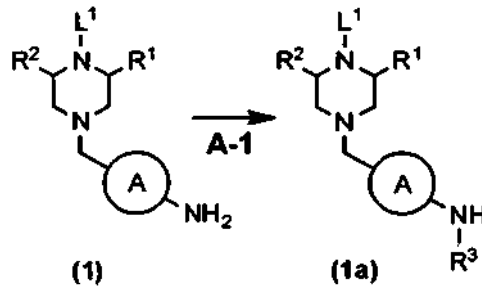
$L^3$  es preferentemente un átomo de halógeno.

Se puede preparar un compuesto que tiene la siguiente fórmula general (I) de la invención, por ejemplo, usando un compuesto conocido como material de partida de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.



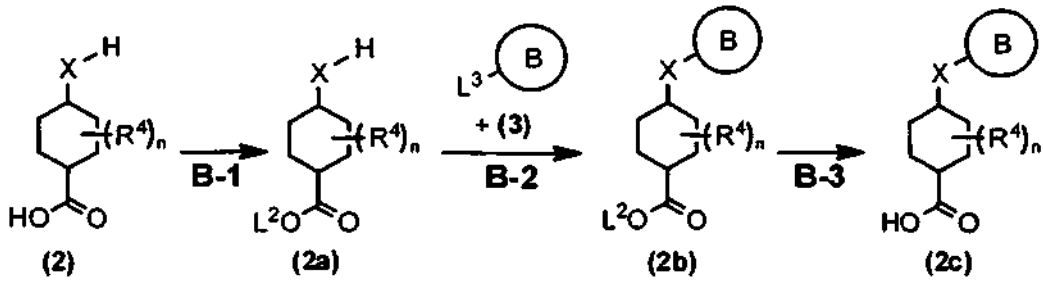
En la fórmula descrita antes y en la siguiente descripción, A, B, X, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> tienen las mismas definiciones que se han descrito antes.

Procedimiento A: Procedimiento de producción de intermedio

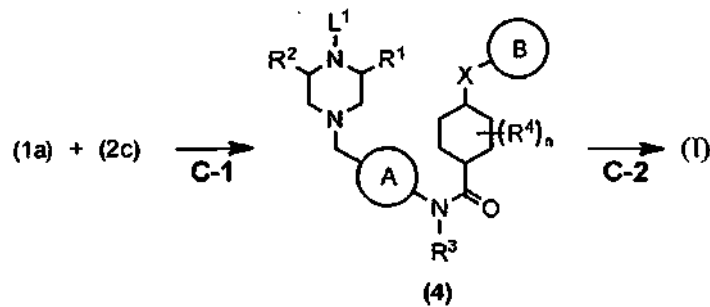


5

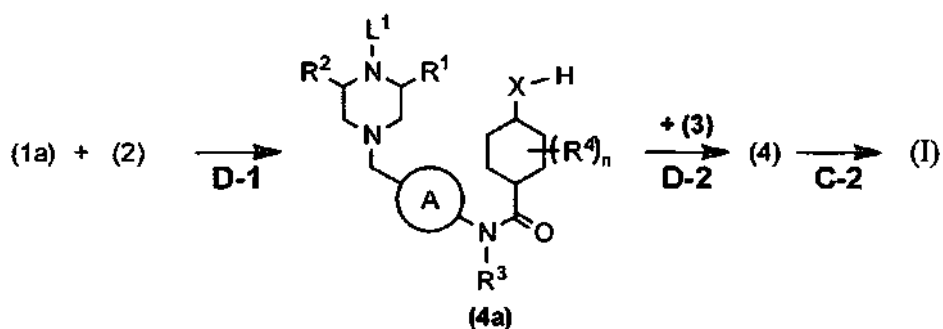
Procedimiento B: Procedimiento de producción de intermedio



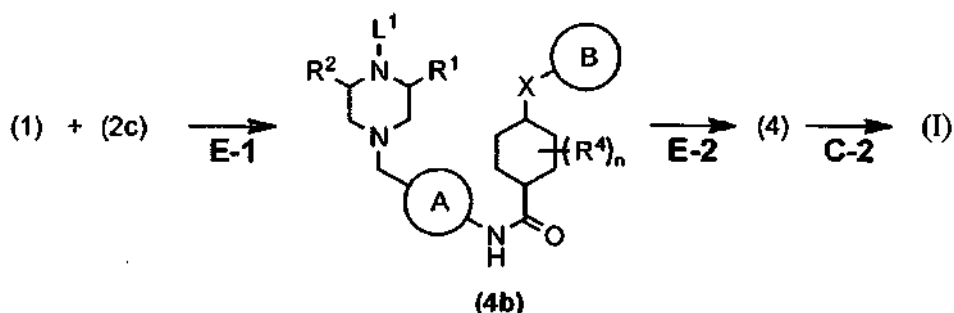
Procedimiento C



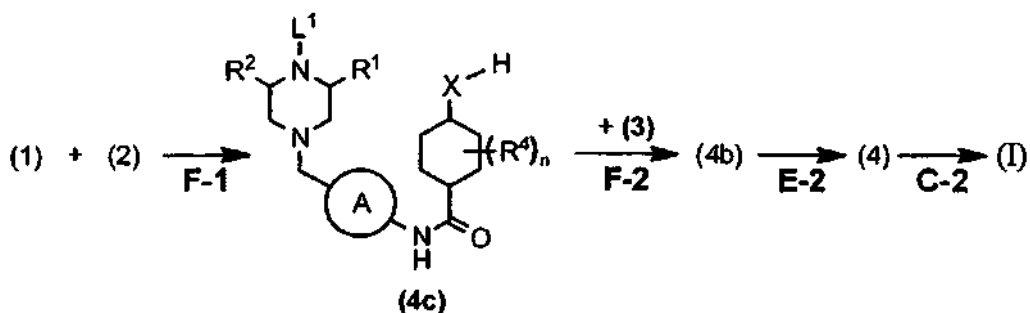
10 Procedimiento D



Procedimiento E



Procedimiento F



5

En los procedimientos descritos antes y en la siguiente descripción, L<sup>1</sup> representa un grupo protector de amina, L<sup>2</sup> representa un grupo alquilo C1-C6, y L<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo.

En los procedimientos descritos antes y en la siguiente descripción, el grupo protector de amina en la definición de L<sup>1</sup> no está limitado de forma particular con tal que sea un grupo que se use en el campo de la química de síntesis orgánica, sin embargo, se prefiere un grupo butoxicarbonilo.

10

Se puede seleccionar un procedimiento de producción de Compuesto (I) de la invención a partir del Procedimiento C al Procedimiento F descritos antes de acuerdo con el compuesto deseado.

A continuación, se describirán los respectivos procedimientos.

(Procedimiento A)

15 (Procedimiento A-1)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (1a) alquilando el grupo amino del Compuesto (1) en presencia de un boruro metálico usando un aldehído, cetona o un equivalente de cetona.

20

Como disolvente, se usa un disolvente mezcla de un disolvente orgánico y un ácido, que no inhibe la reacción y disuelve el material de partida en cierto grado. Ejemplos de disolvente orgánico incluyen éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno, y el preferido es tetrahidrofurano. Ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico, y el preferido es ácido acético.

## ES 2 478 518 T3

Como aldehído, cetona o equivalente de cetona, se usa preferentemente 2-metoxipropeno o similar.

Como reactivo, se usa un boruro de metal alcalino tal como triacetoxi borohidruro de sodio.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a 50 °C, y más preferentemente temperatura ambiente.

- 5 El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 12 horas, y preferentemente de 0,5 horas a 3 horas.

(Procedimiento B)

(Procedimiento B-1)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (2a) esterificando el grupo carboxilo del Compuesto (2).

- 10 Ejemplos del reactivo incluyen N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal y N,N'-diisopropil-O-terc-butil-isourea, y se prefiere N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal.

El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, y se prefiere tolueno.

La temperatura de reacción varía de 50 °C a 120 °C.

- 15 El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 24 horas.

(Procedimiento B-2)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (2b) añadiendo Compuesto (3) a Compuesto (2a) en presencia de una base.

- 20 El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida y se prefiere dimetilformamida.

Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio y hidruro de potasio y se prefiere el hidruro de sodio.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 150 °C.

- 25 El tiempo de reacción varía de 1 hora a 24 horas.

(Procedimiento B-3)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (2c) hidrolizando el éster del Compuesto (2b).

La hidrólisis del éster se puede llevar a cabo por un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, pero preferentemente es una reacción de hidrólisis llevada a cabo en presencia de un ácido.

- 30 El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno y se prefiere diclorometano.

Ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico y se prefiere ácido trifluoroacético.

- 35 La temperatura de reacción varía de 0 °C a 50 °C, y preferentemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 6 horas.

(Procedimiento C)

(Procedimiento C-1)

- 40 Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4) convirtiendo el Compuesto (2c) en un haluro de ácido y, a continuación, condensando el haluro de ácido resultante con Compuesto (1a) en presencia de una base.

La conversión en el haluro de ácido se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, pero es preferentemente conversión en un cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similar. La conversión en el haluro de ácido se puede llevar a cabo en un



disolvente y, preferentemente, se usa como disolvente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno.

- 5 El disolvente que se usa en la condensación no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; e hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno y se prefiere un hidrocarburo aromático.

- 10 Como base, se prefiere una base orgánica tal como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dicitlohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y más preferida es trietilamina.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 80 °C, y preferentemente de 0 °C hasta temperatura ambiente.

El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 3 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.

(Procedimiento C-2)

- 15 Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (I) desprotegiendo el grupo protector L<sup>1</sup> de piperazina del Compuesto (4).

La desprotección se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, aunque es preferentemente una reacción de hidrólisis llevada a cabo en presencia de un ácido.

- 20 El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción. Sin embargo, el preferido es, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno.

Ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos tales como metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido trifluorometanosulfónico y se prefiere ácido trifluoroacético.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 50 °C, y preferentemente temperatura ambiente.

- 25 El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 6 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.

(Procedimiento D)

(Procedimiento D-1)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4a) condensando el Compuesto (1a) y el Compuesto (2).

- 30 La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, aunque preferentemente es una reacción llevada a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

- 35 El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y hexametilfosforotriamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil celosolve y se prefiere dimetilformamida o etanol.

- 40 Ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen N,N'-dicitlohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida, azida de difenilfosforilo e hidrato del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio y se prefiere hidrato del cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 50 °C, y preferentemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 6 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.

(Procedimiento D-2)

- 45 Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4) añadiendo Compuesto (3) a Compuesto (4a), y según el compuesto, se puede seleccionar una reacción tal como una reacción de Mitsunobu o una reacción de sustitución aromática nucleófila.

El reactivo a usar en la reacción de Mitsunobu no está limitado de forma particular con tal que sea un reactivo que se pueda usar de forma general en una reacción de Mitsunobu, sin embargo, se prefiere una combinación de un

- compuesto azo tal como azodicarboxilato de di(alquilo inferior) (tal como (azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo) o un heteroaril azodicarbonilo (tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) con una fosfina tal como una triarilfosfina (tal como trifenilfosfina) o una tri(alquilo inferior)fosfina (tal como tri-n-butil fosfina) o un reactivo de fosforano tal como (cianometileno)trimetilfosforano o (cianometileno)tributilfosforano, más preferido es un reactivo de fosforano tal como (cianometileno)trimetilfosforano o (cianometileno)tributilfosforano, y el más preferido es (cianometileno)tributilfosforano.
- El disolvente a usar no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado, sin embargo, ejemplos preferidos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetiléter de dietilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona y hexametilfosforotriamida; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y sulfolano, y se prefieren los hidrocarburos aromáticos y los éteres.
- La temperatura de reacción varía de 20 °C a 120 °C, y preferentemente de 50 °C a 100 °C.
- El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto material de partida, el reactivo de reacción, o el tipo de disolvente usado, aunque por lo general varía de 30 minutos a 12 horas y preferentemente de 1 hora a 2 horas.
- La reacción de sustitución aromática nucleófila se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, aunque es preferentemente una reacción llevada a cabo en presencia de a base.
- El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado, sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida y se prefiere dimetilformamida.
- Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y se prefiere el hidruro de sodio.
- La temperatura de reacción varía de 0 °C a 150 °C, y preferentemente de 50 °C a 150 °C.
- El tiempo de reacción varía de 1 hora a 24 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.
- (Procedimiento E)
- (Procedimiento E-1)
- Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4b) condensando el Compuesto (1) y el Compuesto (2c).
- La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, aunque es preferentemente una reacción llevada a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.
- El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol, y metil celosolve y se prefiere dimetilformamida o etanol.
- Ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, azida de difenilfosforilo e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio y se prefiere hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.
- La temperatura de reacción varía de 0 °C a 50 °C, y preferentemente temperatura ambiente.
- El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 24 horas, y preferentemente de 6 horas a 12 horas.
- (Procedimiento E-2)
- Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4) alquilando el Compuesto (4b) en presencia de una base usando un agente alquilante.
- El disolvente a usar no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de

partida en cierto grado, Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida y se prefiere dimetilformamida.

Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y se prefiere el hidruro de sodio.

- 5 Como agente alquilante, se prefiere un haluro de alquilo, y más preferido es yoduro de alquilo.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 100 °C, y preferentemente de temperatura ambiente hasta 60 °C.

El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 24 horas, y preferentemente de 6 horas a 12 horas.

(Procedimiento F)

(Procedimiento F-1)

- 10 Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4c) condensando el Compuesto (1) y el Compuesto (2).

La condensación se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el campo de la química de síntesis orgánica, aunque es preferentemente una reacción llevada a cabo en presencia de un agente de deshidratación-condensación.

- 15 El disolvente no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida; y alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol, y metil celosolve y se prefiere dimetilformamida o etanol.

- 20 Ejemplos del agente de deshidratación-condensación incluyen N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida, azida de difenilfosforilo e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio y se prefiere hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 50 °C, y preferentemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción varía de 0,5 horas a 24 horas, y preferentemente de 6 horas a 12 horas.

- 25 (Procedimiento F-2)

Este procedimiento es un procedimiento de producción de Compuesto (4b) añadiendo Compuesto (3) a Compuesto (4c), y de acuerdo con el compuesto, se puede seleccionar una reacción tal como una reacción de Mitsunobu o una reacción de sustitución aromática nucleófila.

- 30 El reactivo a usar en la reacción de Mitsunobu no está limitado de forma particular con tal que sea un reactivo que se pueda usar de forma general en una reacción de Mitsunobu, sin embargo, se prefiere una combinación de un azocompuesto tal como azodicarboxilato de di(alquilo inferior) (tal como azodicarboxilato de dietilo o azodicarboxilato de diisopropilo) o un azodicarbonil heteroarilo (tal como 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina) con una fosfina tal como triarilfosfina (tal como trifenilfosfina) o a tri(alquilo inferior)fosfina (tal como tri-n-butilo fosfina) o un reactivo de fosforano tal como (cianometileno)trimetilfosforano o (cianometileno)tributilfosforano, más preferido es un reactivo de fosforano tal como (cianometileno)trimetilfosforano o (cianometileno)tributilfosforano, y lo más preferente (cianometileno)tributil-fosforano.

- 35 El disolvente a usar no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado, sin embargo, ejemplos preferentes del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dimetil éter de dietilenglicol; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metilpirrolidinona, y hexametilfosforotriamida; y sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido y sulfolano, y se prefieren hidrocarburos aromáticos y éteres.

La temperatura de reacción varía de 20 °C a 120 °C, y preferentemente de 50 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción varía dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto material de partida, reactivo de la reacción y el tipo de disolvente usado, aunque en general varía de 30 minutos a 12 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.

- 50 La reacción de sustitución nucleófila se puede llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento bien conocido en el

campo de la química de síntesis orgánica, aunque preferentemente es una reacción llevada a cabo en presencia de a base.

5 El disolvente a usar no está limitado de forma particular con tal que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierto grado. Sin embargo, ejemplos del mismo incluyen amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforotriamida y se prefiere dimetilformamida.

Ejemplos de la base incluyen hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio y se prefiere el hidruro de sodio.

La temperatura de reacción varía de 0 °C a 150 °C, y preferentemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción varía de 1 hora a 24 horas, y preferentemente de 1 hora a 2 horas.

10 Después de completarse las reacciones de los respectivos procedimientos citados antes, el compuesto deseado se recoge de la mezcla de reacción de acuerdo con un procedimiento habitual. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza de forma apropiada, o en el caso en que esté contenida en la misma material insoluble, este último se separa por filtración y, a continuación, se añaden al filtrado agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como acetato de etilo y se lava la base orgánica con agua o similar. A continuación, la fase orgánica que contiene el  
15 compuesto deseado se separa y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro o similar y, seguidamente, se elimina el disolvente por destilación, por lo que se puede obtener el compuesto deseado.

Si fuera necesario, el compuesto deseado obtenido se puede separar y purificar por un procedimiento habitual tal como recristalización o reprecipitación, o combinando de forma apropiada un procedimiento usado de forma habitual y normal para la separación y purificación de un compuesto orgánico, por ejemplo, un procedimiento que use un adsorbente sintético tal como cromatografía en columna de adsorción o cromatografía en columna por reparto, u  
20 procedimiento que use cromatografía de intercambio iónico, o cromatografía en columna normal y de fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilado y llevando a cabo una elución con un eluyente apropiado.

Además, si fuera necesario, la separación y purificación de compuestos ópticamente activos también se pueden llevar a cabo usando una columna quiral.

25 El compuesto derivado de ciclohexano que tiene la fórmula general (I) descrita antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la invención se administra de diversas formas. La vía de administración no está limitada de forma particular y se determina de acuerdo con la forma de dosificación de diversas preparaciones, la edad y sexo del paciente, otras condiciones, la intensidad de la enfermedad y factores similares. Por ejemplo, en el caso de un comprimido, una pastilla, un polvo, un granulado, un jarabe, un líquido, una suspensión, una emulsión, un granulado  
30 o una cápsula, el compuesto se administra por vía oral. Además, en el caso de una inyección, el compuesto se administra por vía intravenosa solo o mezclado con una solución de reemplazo de fluido habitual que contiene glucosa, un aminoácido o similar, y además, si fuera necesario, el compuesto se administra solo por vía intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal. En el caso de un supositorio, el compuesto se administra por vía rectal. La vía de administración es preferentemente la administración oral.

35 Estas diversas preparaciones se pueden formular de acuerdo con procedimientos comunes usando auxiliares farmacéuticos conocidos que se pueden usar de forma habitual en el campo conocido de las preparaciones farmacéuticas tal como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un solubilizante, un corrector, o un agente de recubrimiento, así como un componente base.

40 Cuando el compuesto está formado en un comprimido, se pueden usar en este campo una amplia diversidad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículos, y sus ejemplos incluyen excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe sencillo, jarabe de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes tales como almidón secado, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaria, hidrogenocarbonato  
45 de sodio, carbonato de calcio, un éster de ácido graso de polioxietilensorbitán, laurilsulfato de sodio, estearato de monoglicérido, almidón y lactosa; inhibidores de disgregación tales como sacarosa, estearina, manteca de cacao y un aceite hidrogenado; potenciadores de la adsorción tales como una base de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; humectantes tales como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido de silicio coloidal; y lubricantes tales como talco purificado, una sal estearato, polvo de ácido bórico y polietilenglicol. Además, si fuera necesario, el comprimido se puede formar en un comprimido recubierto con una composición habitual de recubrimiento tal como un comprimido recubierto de azúcar, un comprimido recubierto de gelatina, un comprimido recubierto entérico, un comprimido recubierto de película, un comprimido de doble capa o un comprimido de varias capas.

55 Cuando el compuesto se forma en una pastilla, se pueden usar en este campo una amplia diversidad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículos, y sus ejemplos incluyen excipientes tales como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, un aceite vegetal hidrogenado, caolín; aglutinantes tales como polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y disgregantes tales como laminaria y agar.

Cuando el compuesto se forma en un supositorio, se pueden usar en este campo una amplia diversidad de sustancias conocidas convencionalmente como vehículos y sus ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores y glicéridos semisintéticos.

5 Cuando el compuesto se formula como una inyección, se esteriliza un líquido o suspensión y es preferentemente isotónico con la sangre. Cuando el compuesto se formula como un líquido, una emulsión o una suspensión se puede usar en este campo cualquier sustrato usado convencionalmente como diluyente, y sus ejemplos incluyen agua, alcohol etílico, propilenglicol, alcohol isostearílico etoxilado, alcohol isostearílico polioxilado y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. En este caso, se puede añadir a la preparación farmacéutica cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica. Además, también se puede 10 añadir a la preparación un agente solubilizante, un tampón, un agente calmante convencional o similares.

Además, si fuera necesario, se puede añadir a la preparación un colorante, un conservante, un perfume, un aroma, un edulcorante o similar, u otro producto farmacéutico.

15 La cantidad del compuesto ingrediente activo que estará contenida en la preparación farmacéutica descrita antes no está limitada de forma particular y se selecciona de forma adecuada de un amplio intervalo de cantidades, sin embargo, se prefiere ajustar la cantidad en un intervalo que varía por lo general de 1 a 70% en peso, preferentemente de 1 a 30% en peso de la composición total.

20 La dosis del compuesto ingrediente activo varía dependiendo de los síntomas, edad, peso corporal, procedimiento de administración, forma de dosificación y factores similares, sin embargo, el compuesto se puede administrar a un adulto en una dosis diaria de, por lo general, 0,001 mg/kg (preferentemente 0,01 mg/kg, más preferentemente 0,1 mg/kg) como límite inferior y 200 mg/kg (preferentemente 20 mg/kg, más preferentemente 10 mg/kg) como límite superior de una a varias veces.

25 El compuesto de la invención se puede usar en combinación con cualquiera de los diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades descritas antes en las que se considera que es eficaz. Por ejemplo, el compuesto de la invención se puede usar en combinación con uno o más compuestos que tienen actividad reductora de la secreción de ácidos gástricos, uno o más compuestos que tienen actividad aliviadora del reflujo gastroesofágico y, en particular, en el caso en el que el compuesto de la invención se usa para reducir la esofagitis erosiva y no erosiva, uno o más compuestos que tienen actividad reductora de la irritación al esófago y estómago o la inflamación en los mismos, un compuesto que tiene actividad analgésica, uno o más compuestos que tienen actividad promotora de la secreción intestinal del fluido intestinal por lo que alivia los síntomas del síndrome del 30 intestino irritable con estreñimiento o del estreñimiento, uno o más compuestos que tienen actividad antidepresora-ansiolítica, y/o uno o más compuestos que tienen actividad mixta para la motilidad y el dolor. En el caso de que el compuesto se usa en combinación con otro compuesto, estos compuestos se pueden administrar de forma simultánea, o por separado o de forma continua a un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se van a administrar conjuntamente se pueden formular como una preparación de combinación o como preparaciones separadas. 35

40 Además, el compuesto de la invención tiene una excelente actividad agonista de GPR38, alta seguridad y baja toxicidad, y por tanto, es útil como un producto farmacéutico. En particular, reduciendo la semivida del compuesto, el compuesto actúa a nivel local sobre los tejidos gastrointestinales antes de ser metabolizado en el hígado y causa menos exposición sistémica por lo que el compuesto tiene una mayor seguridad y menor toxicidad, y por tanto es extremadamente útil como producto farmacéutico.

### Ventajas de la invención

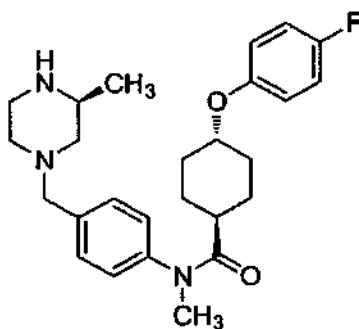
45 El compuesto derivado de ciclohexano y una farmacéuticamente aceptable del mismo que son cada uno el compuesto de la invención tienen una excelente actividad agonista de GPR38 y un excelente efecto de mejora sobre trastornos gastrointestinales y similares y, por tanto, son útiles como un agente profiláctico o terapéutico para enfermedades tales como enfermedades gastrointestinales asociadas con hipomotilidad, por ejemplo ERGE, DF, trastornos funcionales del intestino tales como síndrome del intestino irritable, gastroparesia diabética, estreñimiento, disfunción intestinal inducida por opioides, íleo paralítico, parálisis gastrointestinal posoperatoria, síntomas gastrointestinales asociados con esclerodermia, y similares, y además como adyuvante farmacéutico para su uso en el tratamiento previo para exploración por rayos X con enema de bario por lavado intestinal oral.

### 50 Modo de llevar a cabo la invención

A continuación la invención se describirá con más detalle con referencia a los Ejemplos y similares, sin embargo, la invención no queda limitada a los mismos.

### Ejemplos

55 **Ejemplo 1**      **Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexano carboxamida**



## (1A) Ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxílico

Se disolvió trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo (501 mg, 1,98 mmol), que es un compuesto conocido, se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml), y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (6,0 ml) se añadió al mismo a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas.

A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (478 mg, 100%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,40-1,67 (4H, m), 2,05-2,21 (4H, m), 2,41 (1H, m), 4,10 (1H, m), 6,80-6,87 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

## (1B) (2S)-4-[4-({[Trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)encil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-[(4-aminofenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (709 mg, 2,32 mmol), que es un compuesto conocido, en dimetilformamida (10 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxílico (553 mg, 2,32 mmol) producido en (1A) y cloruro de hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1,09 g, aproximadamente 3,5 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,15 g, rendimiento: 94%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,21 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,39-1,51 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,66-1,80 (2H, m), 1,91-2,13 (4H, m), 2,19-2,34 (3H, m), 2,56(1H d, J=11,0 Hz), 2,73(1H d, J=11,0 Hz), 3,08(1H td, J=3,0, 12,7 Hz), 3,34 (1H, d, J=8,6 Hz), 3,48 (1H, d, J=13,1 Hz), 3,79 (1H, m), 4,08-4,22 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,26 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,49 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,68 (1H, m).

## (1C) (2S)-4-[4-({[Trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino)encil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-[4-({[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)encil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 2,18 mmol) producido en (1B) en dimetilformamida (30 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 279 mg, 6,98 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (727  $\mu\text{l}$ , 11,7 mmol) al mismo a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 1,5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (1,06 g, rendimiento: 90%).

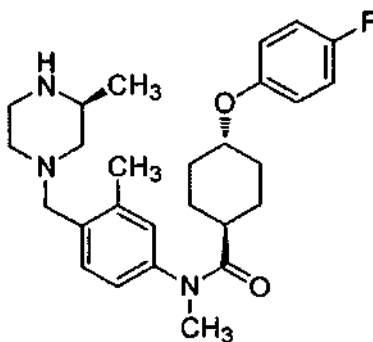
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05-1,19 (2H, m), 1,26 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,60-1,83 (4H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 2,61 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,77 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,13 (1H, td, J=3,1, 12,7 Hz), 3,25 (3H, s), 3,45 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,56 (1H, d, J=13,7 Hz), 3,83 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,06 (1H, m), 4,22 (1H, s ancho), 6,74-6,81 (2H, m), 6,88-6,96 (2H, m), 7,13 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,2 Hz).

(1D) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvió (2S)-4-(4-[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (237 mg, 0,439 mmol) producido en (1C) en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice {un gel de sílice en el que el aminopropilsilano estaba unido químicamente a un grupo silanol en la superficie de la sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 hasta 20:80 (v/v))}, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (83,0 mg, rendimiento: 43%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,04-1,12 (2H, m), 1,48-1,84 (6H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,24 (1H, m), 2,71-2,81 (2H, m), 2,83-3,02 (3H, m), 3,24 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,06 (1H, m), 6,72-6,81 (2H, m), 6,88-6,97 (2H, m), 7,13 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,39 (2H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 440 (M+H)+.

**Ejemplo 2 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)-ciclohexanocarboxamida**



(2A) (2S)-4-(4-[[Cis-4-hidroxiciclohexil]carbonil}(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,04 g, 9,13 mmol), que es un compuesto conocido, en dimetilformamida (30 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5,27 g, 36,6 mmol) y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (11,5 g, aproximadamente 37 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (4,05 g, rendimiento: 97%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,22 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,23-1,35 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-2,07 (3H, m), 2,16-2,31 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,59 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,08 (1H, td, J=3,2, 12,6 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,81 (1H, d, J=13,3 Hz), 3,89 (1H, s ancho), 4,21 (1H, s ancho), 6,92-6,98 (2H, m), 7,29 (1H, d, J=7,8 Hz).

(2B) 2S)-4-{4-[[Ttrans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-{4-[[cis-4-hidroxiciclohexil]carbonil}(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (221 mg, 0,482 mmol) producido en (2A) en tolueno (10 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente 4-fluorofenol (97,2 mg, 0,867 mmol) y cianometilenotributilfosforano (232  $\mu\text{l}$ , 0,866 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta reflujo. El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se disolvió en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (2 ml), y se añadieron al mismo N-metilmorfolina-N-óxido (169 mg, 1,44 mmol) y una solución acuosa de tetraóxido de osmio (10%, 147  $\mu\text{l}$ , 0,0241 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se

eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (80,0 mg, rendimiento: 30%).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,61-1,84 (4H, m), 1,98-2,14 (3H, m), 2,17-2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,08 (1H, td, J=3,0, 12,7 Hz), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,07 (1H, m), 4,23 (1H, s ancho), 6,74-6,81 (2H, m), 6,89-6,99 (4H, m), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

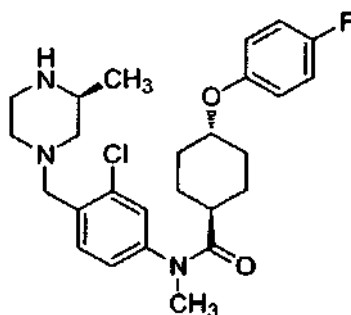
(2C) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)ciclohexanocarboxamida

10 Se disolvió (2S)-4-{4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (271 mg, 0,490 mmol) producido en (2B) en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

15 Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (133 mg, rendimiento: 60%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,10 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,13-1,21 (2H, m), 1,62-1,90 (6H, m), 2,03-2,30 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,73-2,82 (2H, m), 2,89-3,07 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,47 (2H, s), 4,07 (1H, m), 6,74-6,82 (2H, m), 6,88-7,00 (4H, m), 7,32 (1H, d, J=7,4 Hz). EM(IEP) m/z: 454 (M+H) $^+$ .

20 **Ejemplo 3 Trans-N-(3-cloro-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4-{4-fluorofenoxi}-N-metilciclohexanocarboxamida**



(3A) (2S)-4-[2-cloro-4-([[Trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil]amino)bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Se disolvió (2S)-4-[(4-amino-2-clorofenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (309 mg, 0,912 mmol), que es un compuesto conocido, en dimetilformamida (5 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexano-carboxílico (217 mg, 0,912 mmol) producido en (1A) y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (515 mg, aproximadamente 1,6 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

30 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (336 mg, rendimiento: 66%).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,43-1,55 (2H, m), 1,66-1,80 (2H, m), 2,01-2,12 (3H, m), 2,18-2,32 (4H, m), 2,59 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,08 (1H, td, J=3,4, 12,7 Hz), 3,52 (2H, s), 3,80 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,07-4,24 (2H, m), 6,81-6,88 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 7,28 (1H, s ancho), 7,34 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J=2,0 Hz).

40 (3B) (2S)-4-{2-cloro-4-([[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino)bencil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se disolvió (2S)-4-[2-cloro-4-([[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil]amino)bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (336 mg, 0,602 mmol) producido en (3A) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 72,3 mg, 1,81 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió al mismo a temperatura ambiente



yoduro de metilo (113  $\mu$ l, 1,81 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 1 hora. Seguidamente, se añadió al mismo yoduro de metilo (113  $\mu$ l, 1,81 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos y, a continuación, se añadió al mismo hidruro de sodio (60%, 72,3 mg, 1,81 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 hora.

5 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (296 mg, rendimiento: 86%).

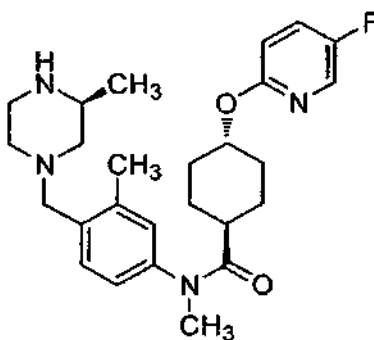
10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,08-1,24 (2H, m), 1,29 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,61-1,84 (4H, m), 2,06-2,28 (4H, m), 2,32 (1H, dd, J=3,7, 11,1 Hz), 2,64 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,79 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,14 (1H, td, J=3,2, 12,7 Hz), 3,24 (3H, s), 3,59 (2H, s), 3,85 (1H, d, J=12,5 Hz), 4,08 (1H, m), 4,25 (1H, s ancho), 6,74-6,83 (2H, m), 6,89-6,97 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=2,0, 8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J=7,8 Hz).

(3C) Trans-N-(3-cloro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida

15 Se disolvió (2S)-4-{2-cloro-4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (296 mg, 0,517 mmol) producido en (3B) en diclorometano (4 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al mismo a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

20 Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (230 mg, rendimiento: 94%).  
 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,15-1,25 (2H, m), 1,19 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,62-1,85 (4H, m), 2,05-2,17 (3H, m), 2,23 (1H, m), 2,39 (1H, m), 2,79-2,90 (2H, m), 2,98-3,18 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,66 (2H, s), 4,08 (1H, m), 6,74-6,82 (2H, m), 6,88-6,98 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=2,4, 8,2 Hz), 7,22 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,2 Hz). EM (IEP) m/z: 474 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 4** Trans-4-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida y el clorhidrato del mismo



30 (4A) (2S)-4-(4-[[[trans-4-hidroxiciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se disolvió (2S)-4-[[4-amino-2-metilfenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,99 g, 8,98 mmol), que es un compuesto conocido, en etanol (50 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (5,18 g, 35,9 mmol) y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (11,3 g, aproximadamente 36 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Seguidamente, se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (2,59 g, 18,0 mmol) y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-9-metilmorfolinio (5,65 g, aproximadamente 18 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

40 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (3,92 g, rendimiento: 95%).

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,90-1,05 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,21-1,35 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,54-1,75 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,01 (1H, m), 2,10-2,28 (28, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d,

J=11,0 Hz), 3,08 (1H, td, J=3,0, 12,7 Hz), 3,21 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,57 (1H, m), 3,81 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,21 (1H, s ancho), 6,91-6,97 (2H, m), 7,31 (1H, d, J=8,2 Hz).

(4B) (2S)-4-{4-[[Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se disolvió (2S)-4-(4-[[trans-4-hidroxiciclohexil]carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (796 mg, 1,73 mmol) producido en (4A) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (60%, 346 mg, 8,65 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió a la misma a temperatura ambiente 2,5-difluoropiridina (283 µl, 3,11 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 2 horas, y luego se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 1,5 horas.

10 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (592 mg, rendimiento: 62%).

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,04-1,19 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,70-1,83 (4H, m), 2,03 (1H, td, J=3,2, 11,6 Hz), 2,08-2,17 (2H, m), 2,17-2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,74 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,08 (1H, td, J=3,0, 12,7 Hz), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,22 (1H, s ancho), 4,87 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,5, 9,4 Hz), 6,92-7,00 (2H, m), 7,22-7,35 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz).

- 20 (4C) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexano-carboxamida

25 Se disolvió (2S)-4-{4-[[trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (592 mg, 1,07 mmol) producido en (4B) en diclorometano (8 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

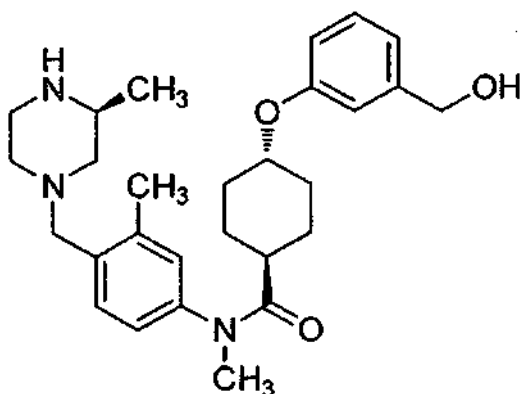
Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (462 mg, rendimiento: 95%).

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,05-1,22 (2H, m), 1,30 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,69-1,83 (4H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,48 (1H, m), 2,82-2,91 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,20-3,32 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,55 (2H, s), 4,87 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,23-7,33 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz). EM(IEP) m/z: 455 (M+H)<sup>+</sup>.

- 35 (4D) Clorhidrato de trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida

40 Se disolvió trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida (520 mg, 1,14 mmol) producido en (4C) en dioxano (2 ml) y agua (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (570 µl, 1,14 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (556 mg, rendimiento: 100%). EM(IEP) m/z: 455 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5 Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexano-carboxamida**



(5A) (2S)-4-[4-[[{Trans-4-[3-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió (2S)-4-[4-[[{cis-4-hidroxiciclohexil}carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (525 mg, 1,14 mmol) producido en (2A) en tolueno (20 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente 3-hidroxibenzoato de metilo (313 mg, 2,05 mmol) y cianometileno-tributilfosforano (550  $\mu$ l, 2,05 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 2,5 horas mientras se calentaba hasta reflujo.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (172 mg, rendimiento: 25%).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,09-1,25 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,66-1,84 (4H, m), 2,04 (1H, m), 2,08-2,16 (2H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,74 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 3,90 (3H, s), 4,18-4,28 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 7,27-7,35 (2H, m), 7,49 (1H, m), 7,59 (1H, d, J=7,8 Hz).

15 (5B) (2S)-4-[4-[[{trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-[4-[[{trans-4-[3-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (431 mg, 0,727 mmol) producido en (5A) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió al mismo hidruro de litio y aluminio (82,8 mg, 2,18 mmol) a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos.

20 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (165 mg, rendimiento: 40%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05-1,23 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,60-1,84 (4H, m), 1,96-2,16 (3H, m), 2,16-2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=9,8 Hz), 3,08 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,81 (1H, d, J=14,1 Hz), 4,10-4,26 (2H, m), 4,64 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J=1,8, 8,0 Hz), 6,83-7,01 (4H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

30 (5C) Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida

Se disolvió (2S)-4-[4-[[{trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (718 mg, 1,27 mmol) producido en (5B) en diclorometano (8 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

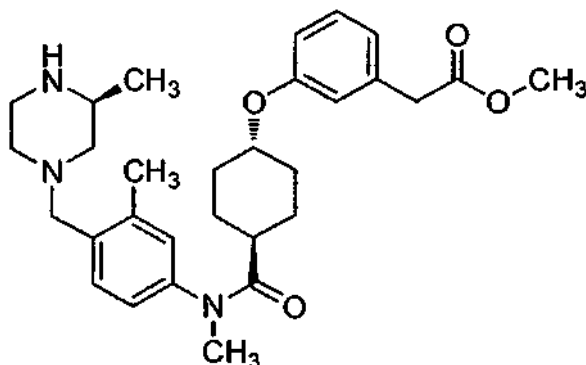
35 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:00 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (533 mg, rendimiento: 90%).

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,63-1,90 (5H, m), 2,00-2,15 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,69-2,79 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,18 (1H, m), 4,64 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J=2,2, 8,0 Hz), 6,84-6,99 (4H, m), 7,23 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM (IEP) m/z: 466 (M+H) $^+$ .

(5D) Clorhidrato de trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida

45 Se disolvió trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida (532 mg, 1,14 mmol) producido en (5C) en un disolvente mezcla de dioxano (4 ml) y agua (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (570  $\mu$ l, 1,14 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (477 mg, rendimiento: 84%). EM(IEP) m/z: 466(M+H) $^+$ .

50 **Ejemplo 6** [3-{{Trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil]oxi}fenil]acetato de metilo



(6A) (2S)-4-{4-[[Trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió (2S)-4-(4-[[cis-4-hidroxiciclohexil]carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 0,937 mmol) producido en (2A) en tolueno (20 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente 3-hidroxifenilacetato de metilo (311 mg, 1,87 mmol) y cianometileno-tributilfosforano (502  $\mu$ l, 1,87 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas mientras se calentaba hasta reflujo.

10 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 40:60 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (255 mg, rendimiento: 45%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,07-1,23 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,60-1,82 (4H, m), 2,04 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,18-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,74 (1H, d, J=10,6 Hz), 3,08 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,68 (3H, s), 3,82 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,11-4,27 (2H, m), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,91-7,00 (2H, m), 7,19 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

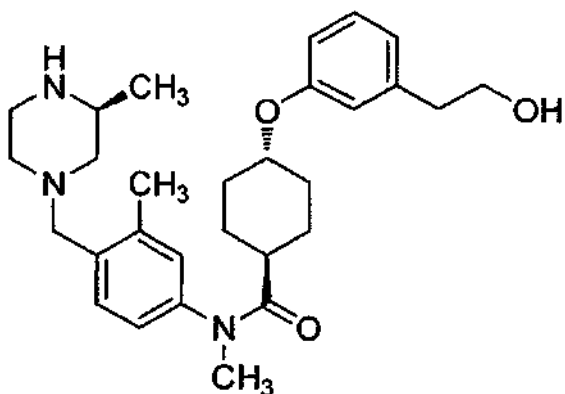
15 (6B) [3-({trans-4-[Metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]acetato de metilo

Se disolvió (2S)-4-(4-[[trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (45,2 mg, 0,0745 mmol) producido en (6A) en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

20 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (30,8 mg, rendimiento: 82%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,63-1,91 (6H, m), 2,03-2,16 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 2,83-3,02 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,17 (1H, m), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,19 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 508 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 7 Trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexano-carboxamida**



30 (7A) (2S)-4-{4-[[Trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil}-2-metilpiperazin-1-

carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (71,1 mg, 0,117 mmol) producido en (6A) en tetrahidrofurano (3 ml) y se añadió al mismo a 0 °C hidruro de litio y aluminio (13,4 mg, 0,351 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (61,0 mg, rendimiento: 90%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,08-1,22 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,64-1,83 (4H, m), 2,03 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,74 (1H, d, J=11,7 Hz), 2,81 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,08 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,78-3,89 (3H, m), 4,11-4,28 (2H, m), 6,68-6,74 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

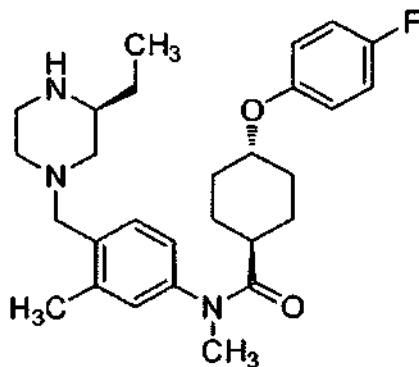
(7B) Trans-4-[3-(2-hidroxiethyl)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvió (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-hidroxiethyl)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (61,0 mg, 0,105 mmol) producido en (7A) en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (45,3 mg, rendimiento: 90%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,09-1,22 (2H, m), 1,63-1,83 (7H, m), 2,01-2,15 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,78 (2H, m), 2,81 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,83-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,83 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,17 (1H, m), 6,67-6,74 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM (IEP) m/z: 480 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 8 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida



(8A) Trans-N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida

Se disolvió (2S)-4-[4-aminofenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (744 mg, 3,99 mmol), que es un compuesto conocido, en dimetilformamida (20 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente ácido trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexanocarboxílico (1,05 g, 4,41 mmol) producido en (1A) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1,38 g, aproximadamente 4,4 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, y el sólido obtenido se lavó con hexano. El sólido resultante se disolvió en dimetilformamida (20 ml) y se añadió al mismo a 0 °C hidruro de sodio (60%, 182 mg, 4,55 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 10 minutos, se añadió a la misma a 0 °C yoduro de metilo (355  $\mu\text{l}$ , 5,72 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto

obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (1,31 g, rendimiento: 78%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,23-1,10 (2H, m), 1,81-1,62 (4H, m), 2,09 (2H, d, J = 10,6 Hz), 2,29-2,16 (1H, m), 2,43 (3H, s), 3,21 (3H, s), 4,11-4,02 (1H, m), 6,81-6,75 (2H, m), 6,95-6,86 (3H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,6 Hz).

(8B) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-vinilfenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvieron trans-N-(4-bromo-3-metilfenil)-4-(4-fluorofenoxi)-N-metilciclohexanocarboxamida (709 mg, 1,82 mmol) producido en (8A), acetato de paladio (20,0 mg, 0,0891 mmol), 2-ciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (74,0 mg, 0,180 mmol), y carbonato de potasio (745 mg, 5,39 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente pinacol vinilboronato (416 mg, 2,70 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (548 mg, rendimiento: 82%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,23-1,10 (2H, m), 1,84-1,62 (4H, m), 2,09 (2H, d, J = 9,4 Hz), 2,32-2,22 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,23 (3H, s), 4,12-4,02 (1H, m), 5,38 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,69 (1H, d, J = 17,2 Hz), 6,81-6,74 (2H, m), 7,01-6,88 (5H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(8C) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexanocarboxamida

Se disolvieron trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-vinilfenil)ciclohexanocarboxamida (548 mg, 1,49 mmol) producido en (8B) y N-metilmorfolina-N-óxido (228 mg, 1,95 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), acetona (1,5 ml), y agua (1,5 ml) y se añadió al mismo a 0 °C una solución de tetraóxido de osmio en terc-butanol (0,15 ml, 0,0120 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió peryodato de sodio (640 mg, 2,99 mmol) a la misma a 0 °C y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (394 mg, rendimiento: 72%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,25-1,11 (2H, m), 1,85-1,64 (4H, m), 2,16-2,07 (2H, m), 2,34-2,22 (1H, m), 2,71 (3H, s), 3,28 (3H, s), 4,12-4,03 (1H, m), 6,81-6,75 (2H, m), 7,10 (1H, s), 6,96-6,89 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,29 (1H, s).

(8D) (2S)-4-{4-[[[Trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexanocarboxamida (55,0 mg, 0,149 mmol) producido en (8C) y (2S)-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (39,0 mg, 0,182 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido acético (45,0 mg, 0,749 mmol) y, a continuación, se añadió al mismo a 0 °C triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,226 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (70,0 mg, rendimiento: 83%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,78 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,19-1,05 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,82-1,58 (6H, m), 2,16-2,02 (4H, m), 2,28-2,18 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,77-2,64 (2H, m), 3,08-2,96 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,48-3,35 (2H, m), 4,13-3,82 (3H, m), 6,80-6,74 (2H, m), 6,98-6,88 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz).

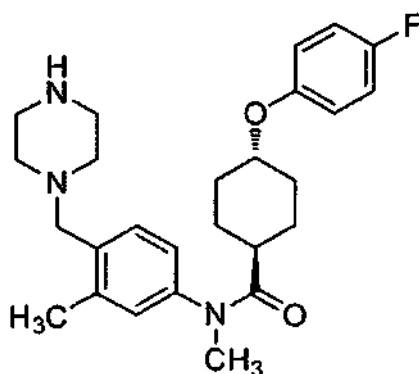
(8E) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-etilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvió (2S)-4-{4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-etilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70,0 mg, 0,123 mmol) producido en (8D) en diclorometano (1 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,5 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:80:20 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (50,0 mg, rendimiento: 88%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20-1,07 (2H, m), 1,45-1,35 (2H, m), 1,84-1,61 (5H, m), 2,15-2,05 (3H, m), 2,29-2,19 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,63 (1H, m), 2,83-2,71 (2H, m), 2,90 (1H, td, J = 11,5, 2,9 Hz), 3,04-2,97 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 4,09-4,02 (1H, m), 6,80-6,74 (2H, m), 6,97-6,89 (4H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,82 Hz).

#### Ejemplo 9 Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida



(9A) 4-{4-[[[Trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-(4-formil-3-metilfenil)-N-metilciclohexanocarboxamida (55,0 mg, 0,149 mmol) producido en (8C) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (33,0 mg, 0,177 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido acético (45,0 mg, 0,749 mmol) y, a continuación, se añadió al mismo a 0 °C triacetoxiborohidruro de sodio (48 mg, 0,226 mmol). A continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (47,0 mg, rendimiento: 58%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,21-1,08 (2H, m), 1,47 (6H, s), 1,83-1,63 (4H, m), 2,15-2,00 (2H, m), 2,30-2,19 (1H, m), 2,46-2,35 (7H, m), 3,23 (3H, s), 3,51-3,40 (6H, m), 4,12-4,02 (1H, m), 6,81-6,74 (2H, m), 7,00-6,87 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz).

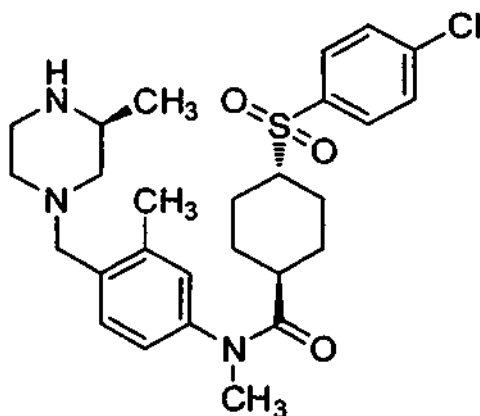
(9B) Trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida

Se disolvió 4-{4-[[[trans-4-(4-fluorofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (47,0 mg, 0,0870 mmol) producido en (9A) en diclorometano (1 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,5 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:80:20 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (35,0 mg, rendimiento: 91%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,20-1,08 (2H, m), 1,82-1,61 (4H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,45 (4H, s), 2,91 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,22 (3H, s), 3,46 (2H, s), 4,09-4,01 (1H, m), 6,80-6,74 (2H, m), 6,97-6,89 (4H, m), 7,33 (1H, d, J = 7,8 Hz).

#### Ejemplo 10 4-[(4-Clorofenil)sulfonyl]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil]ciclohexanocarboxamida



(10A) Trans-4-[(4-clorofenil)sulfanil]ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución de cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (500 mg, 3,16 mmol) en tolueno (30 ml), se añadieron 4-clorobencenotiol (457 mg, 3,16 mmol) y cianometileno tributilfosforano (915 mg, 3,16 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. A continuación, el residuo obtenido eliminando por destilación el disolvente en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite (206 mg, rendimiento: 26%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7,33 (2H, dd, J=6,1, 2,0 Hz), 7,26 (2H, dd, J=6,3, 3,2 Hz), 3,66 (3H, s), 2,97 (1H, s), 2,29 (1H, s), 2,05 (4H, m), 1,52 (2H, m), 1,35 (2H, m).

10 (10B) Trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución de trans-4-[(4-clorofenil)sulfanil]ciclohexanocarboxilato de metilo (206 mg, 0,82 mmol) producido en (10A) en diclorometano (8 ml), a 0 °C, se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (390 mg, 1,80 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, a la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se llevó a cabo extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite (229 mg, rendimiento: 99%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7,80 (2H, d, J=1,2 Hz), 7,55 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,66 (3H, s), 2,89 (1H, m), 2,25 (1H, m), 2,14 (4H, m), 1,46 (4H, m).

20 (10C) Ácido trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexanocarboxílico

A una solución de trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexanocarboxilato de metilo (209 mg, 0,81 mol) sintetizado en (10B) en metanol (10 ml), se añadió a temperatura ambiente hidróxido de sodio 2 N (0,5 ml, 1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A continuación, a la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,5 ml, 1 mmol), y se llevó a cabo extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:90 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite (180 mg, rendimiento: 73%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7,75 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,52 (2H, d, J=9,2 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,1 Hz), 6,90 (2H, m), 4,24 (1H, s ancho), 3,83 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,44 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,24 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,55 (6H, s), 1,28 (6H, m).

30 (10D) (2S)-9-4-{4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexil}carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2S)-4-[(4-amino-2-metilfenil)metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (90,6 mg, 0,30 mmol), que es un compuesto conocido, y ácido trans-4-[(4-clorofenil)sulfonil]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,30 mmol) sintetizado en (10C) en N,N-dimetilformamida (8 ml), se añadió a temperatura ambiente hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (106 mg, 0,36 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. A continuación, a la solución de reacción se añadió agua, y se llevó a cabo extracción una vez con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite (80,2 mg, rendimiento: 45%).

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ ppm: 7,75 (2H, d, J=9,1 Hz), 7,52 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,1 Hz), 6,90 (2H,



m), 4,24 (1H, s ancho), 3,83 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,44 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,10 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,76 (1H, m), 2,63 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,24 (2H, m), 2,05 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,55 (6H, s), 1,28 (6H, m).

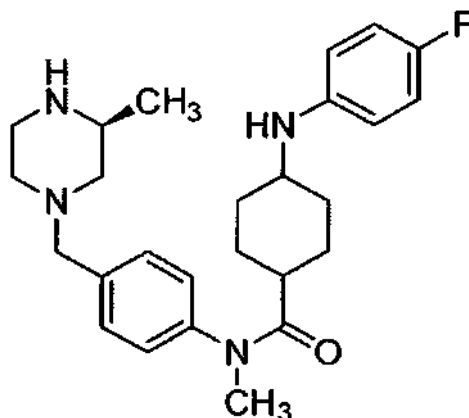
(10E) 4-[(4-Clorofenil)sulfonyl]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexano-carboxamida

5 A una solución de (2S)-4-{4-[[{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]ciclohexil}carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80,2 mg, 0,13 mmol) sintetizado en (10D) en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite (50,1 mg, rendimiento: 100%).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  ppm: 7,75 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,52 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,91 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,19 (3H, s), 2,98 (4H, m), 2,76 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,20 (3H, m), 2,07 (1H, m), 1,96 (2H, m), 1,78 (3H, m), 1,54 (2H, m), 1,26 (2H, m), 1,05 (3H, d, J=6,3 Hz).

### Ejemplo 11

**4-[(4-Fluorofenil)amino]-N-metil-N-(4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida**



15

(11A) (2S)-2-metil-4-(4-{metil[(4-oxociclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (90 mg, 0,633 mmol) en diclorometano (5 ml), y se añadieron al mismo a 0 °C cloruro de oxalilo (265  $\mu\text{l}$ , 3,16 mmol) y una cantidad catalítica de dimetilformamida y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadieron al mismo a 0 °C (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,313 mmol), que es un compuesto conocido, y trietilamina (130  $\mu\text{l}$ , 0,939 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadió agua a temperatura ambiente, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia sólida blanca (44,5 mg, rendimiento: 32%).

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,26 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,46 (6H, s), 1,94-2,08(m, 5H), 2,18 (2H, d, J=11,2 Hz), 2,44 (2H, d, J=12,7 Hz), 2,60-2,66 (3H, m), 2,77 (1H, d, J=10,7 Hz), 3,14 (1H, d, J=12,7 Hz), 3,27 (3H, s), 3,47 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,57 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,83 (1H, d, J=13,2 Hz), 4,22 (1H, s), 7,18 (2H, d, J=8,0 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,0 Hz).

35 (11B) (2S)-4-{4-[[{4-[(4-fluorofenil)amino]ciclohexil}carbonil](metil)amino]bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron (2S)-2-metil-4-(4-{metil[(4-oxociclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (44 mg, 0,10 mmol) producido en (11A), 4-fluoroanilina (0,010 ml, 0,10 mmol), y se añadieron al mismo ácido acético (0,029 ml, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml), y triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas.

40 Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó



5 mg, 2,64 mmol). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a la misma 2,5-difluoropiridina (320mg, 2,78 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (514 mg, rendimiento: 44%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,42-1,51 (2H, m), 1,46 (6H, s), 1,80 (2H, m), 2,04-2,08 (2H, m), 2,24-2,31 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,35 (4H, m), 3,38 (4H, m), 3,40 (2H, s), 4,92-4,97 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J=3,6, 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=3,6 Hz).

10 (12C) 4-{4-[etil({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se disolvió 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (48 mg, 0,0911 mmol) producido en (12B) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 10 mg, 0,182 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió a la misma a temperatura ambiente yoduro de etilo (15 µl, 0,182 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 75:25 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (50 mg, rendimiento: 100%).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,09 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,13 (1H, m), 1,28 (1H, m), 1,47 (6H, s), 1,73-1,77 (4H, m), 2,08-2,16 (3H, m), 2,38 (3H, s), 2,42 (4H, m), 3,44 (4H, m), 3,48 (2H, s), 3,71 (2H, q, J=7,1 Hz), 4,83-4,90 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,93 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,94 (1H, s), 7,24-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,5 Hz).

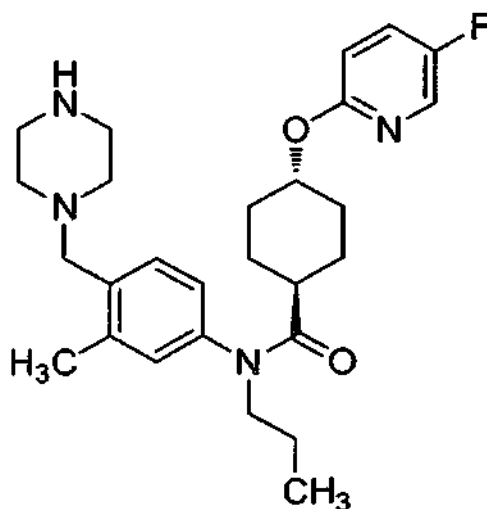
25 (12D) Trans-N-etil-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida

30 Se disolvió 4-{4-[etil({trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,0901 mmol) producido en (12C) en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

35 Seguidamente se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia amorfa incolora (40 mg, rendimiento: 98%).

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 1,09 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,13 (1H, m), 1,72-1,76 (5H, m), 2,09-2,12 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,68 (4H, m), 3,12 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,71 (2H, q, J=7, Hz), 4,82-4,89 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,22-7,34 (2H, m), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz).

45 **Ejemplo 13 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-N-propilciclohexanocarboxamida**



(13A) 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](propil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

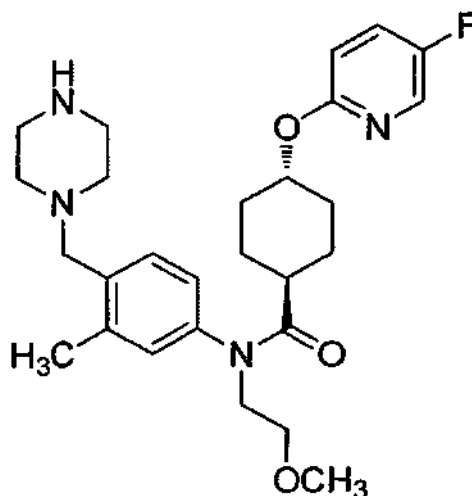
5 Se disolvió 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil]amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,190 mmol) producido en (12B) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 15 mg, 0,379 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo a temperatura ambiente 1-yodopropano (37  $\mu$ l, 0,379 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A 10 continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 70:30 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (100 mg, rendimiento: 93%). EM(IEP) m/z: 569 (M+H)<sup>+</sup>.

15 (13B) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]-N-propilciclohexanocarboxamida

Se disolvió 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](propil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,176 mmol) producido en (13A) en diclorometano (5 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se añadió a la solución de reacción tolueno (10 ml), se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia amorfa incolora (58 mg, rendimiento: 70%).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  0,87 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,09-1,16 (2H, m), 1,46-1,55 (2H, m), 1,73-1,77 (4H, m), 2,09-2,17 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,46 (2H, s), 3,61 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,82-4,90 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=3,5, 9,0), 6,92 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,93 (1H, s), 7,24-7,28 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz).

**Ejemplo 14 Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(2-metoxietil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexano-carboxamida**



(14A) 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](2-metoxietil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil]amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 0,148 mmol) producido en (12B) en dimetilformamida (10 ml) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 12 mg, 0,296 mmol). Después de agitar la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió al mismo a temperatura ambiente 2-bromoetilmetil éter (28 µl, 0,296 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua  
10 y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (60 mg, rendimiento: 69%).

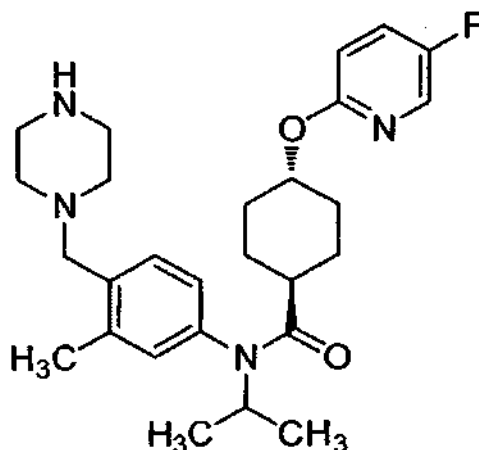
15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 81,06-1,16 (2H, m), 1,47 (6H, s), 1,75-1,77 (4H, m), 2,10-2,21 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,41 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,44 (4H, m), 3,47 (2H, s), 3,51 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,61 (2H, t, J=5,9 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J=7,5 Hz), 6,99 (1H, s), 7,18-7,25 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=7,5 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz).

(14B) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(2-metoxietil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexano-carboxamida

20 Se disolvió 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](2-metoxietil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,103 mmol) producido en (14A) en diclorometano (5 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas.

25 A continuación, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta  
30 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia amorfa incolora (41 mg, rendimiento: 82%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,07-1,17 (2H, m), 1,71-1,77 (4H, m), 2,08-2,12 (2H, m), 2,16-2,23 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,50 (2H, t, J=5,9 Hz), 3,84 (2H, t, J=5,9 Hz), 4,82-4,90 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,98 (1H, s), 7,24-7,29 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,1 Hz).

35 **Ejemplo 15** Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-isopropil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexano-carboxamida



(15A) 4-[4-(isopropilamino)-2-metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en 1,2-dicloroetano (35 ml) 4-(4-amino-2-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 g, 0,491 mmol), 2-metoxipropeno (0,070 ml, 0,735 mmol), ácido acético (0,042 ml, 0,735 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0,735 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia amorfa incolora (187 mg, rendimiento: 100%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,20(6H, d, J=6,7 Hz), 1,45 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,35 (4H, m), 3,34 (2H, s), 3,38 (4H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J=2,4, 8,2 Hz), 6,41 (1H, d, J=2,4 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz).

(15B) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en tolueno (50 ml) ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (1,51 g, 0,0104 mol) y N,N-dimetilformamida di-terc-butil acetal (4,99 ml, 0,0208 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 6 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose trans-4-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro (0,960 g, rendimiento: 460%).

Se disolvió el trans-4-ciclohexanocarboxilato de terc-butilo obtenido (760 mg, 3,79 mmol) en dimetilformamida (50 ml) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 290 mg, 7,58 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió 2,5-difluoropiridina (440 mg, 3,79 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. A continuación, a la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 95:5 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (511 mg, rendimiento: 45%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,44 (6H, s), 1,60 (2H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,03 (2H, dd, J=2,5, 12,7 Hz), 2,16-2,26 (3H, m), 4,87-4,93 (1H, m), 6,64 (1H, dd, J=3,9, 9,3 Hz), 7,29-7,33 (1H, m), 7,96 (1H, d, J=3,9 Hz).

(15C) 4-[4-[(Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](isopropil)amino]-2-metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió en diclorometano (5 ml) trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (511 mg, 1,73 mmol) producido en (15B) y se añadió al mismo a 0 °C ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Seguidamente, se añadió a la solución de reacción tolueno (10 ml), se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, seguido de secado, obteniéndose el ácido trans-9-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxílico como un aceite incoloro (310 mg, rendimiento: 74%). El ácido trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexanocarboxílico obtenido (310 mg, 0,892 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron al mismo a 0 °C cloruro de oxalilo (235  $\mu\text{l}$ , 2,68 mmol) y una

cantidad catalítica de dimetilformamida y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se disolvió en diclorometano (15 ml), y se añadieron al mismo a 0 °C 4-[4-(isopropilamino)-2-metilbencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (113 mg, 0,325 mmol) producido en (5A) y trietilamina (125 µ, 0,892 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

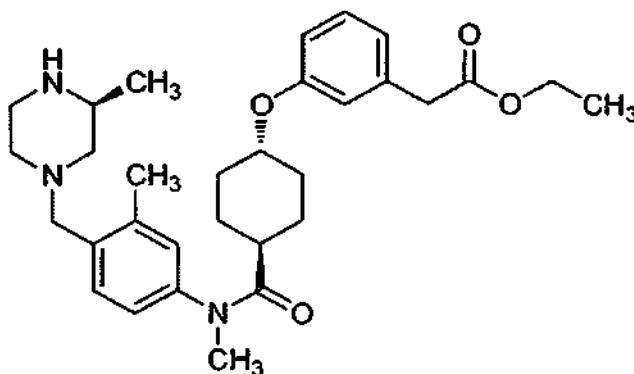
A la solución de reacción se añadió agua a temperatura ambiente, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (130 mg, rendimiento: 69%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,03(6H, d, J=5,9 Hz), 1,08 (1H, m), 1,20-1,24 (1H, m), 1,47 (6H, s), 1,73 (3H, m), 1,92-2,01 (3H, m), 2,07-2,10 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,43 (4H, m), 3,45 (4H, m), 3,50 (2H, d, J=10,6 Hz), 4,82-4,89 (1H, m), 4,94-5,01 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=3,5, 9,0 Hz), 6,88 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,2 Hz).

(15D) Trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-(isopropil)-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida

Se disolvió en diclorometano (5 ml) 4-{4-[(trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]ciclohexil)carbonil](isopropil)amino]-2-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,229 mmol) producido en (15C) y se añadió al mismo a 0 °C ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (101 mg, rendimiento: 93%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,03(6H, d, J=4,7 Hz), 1,09 (1H, m), 1,20-1,22 (1H, m), 1,45 (1H, d, J=10,2 Hz), 1,73 (3H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,07-2,10 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,91 (4H, m), 3,48 (2H, d, J=8,6 Hz), 4,82-4,89 (1H, m), 4,94-5,01 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J=3,9, 9,4 Hz), 6,88 (2H, m), 7,23-7,31 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,94 (1H, d, J=3,2 Hz).

**Ejemplo 16** [3-({Trans-4-[metil{3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi]fenil]acetato de etilo y el clorhidrato del mismo



(16A) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió (2S)-4-(4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,48 g, 9,76 mmol) producido en (2A) en tolueno (50 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente 3-hidroxifenilacetato de etilo (1,76 g, 9,76 mmol) y cianometileno-tributilfosforano (3,92 ml, 14,6 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba hasta reflujo.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (2,13 g, rendimiento: 35%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,06-1,23 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,25 (3H, 7, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,63-1,84 (4H, m), 2,04 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,74 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,09 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,54 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,14 (2H, q, J=7,0 Hz),

4,11-4,27 (2H, m), 6,70-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,2 Hz).

(16B) [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acetato de etilo

5 Se disolvió (2S)-4-[4-[(trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 1,71 mmol) producido en (16A) en diclorometano (8 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

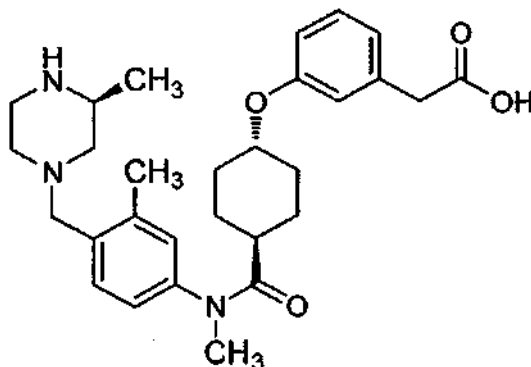
10 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (696 mg, rendimiento: 78%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,21 (2H, m), 1,25 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,54-1,84(6H, m), 2,01-2,17 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,70-2,81 (2H, m), 2,82-3,02 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,54 (2H, s), 4,09-4,22 (3H, m), 6,70-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 522 (M+H) $^+$ .

15 (16C) Clorhidrato de [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acetato de etilo

20 Se disolvió [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acetato de etilo (631 mg, 1,21 mmol) producido en (16B) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (605  $\mu\text{l}$ , 1,21 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (623 mg, rendimiento: 92%). EM(IEP) m/z: 522 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 17** **Ácido** [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acético y el clorhidrato del mismo



25 (17A) Ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acético

30 Se disolvió (2S)-4-[4-[(trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,06 g, 1,71 mmol) producido en (16A) en etanol (20 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (4,3 ml, 8,6 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. A continuación, a la solución obtenida eliminando el disolvente por destilación de 4/5 de la solución de reacción a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en una solución (40 ml) de ácido clorhídrico 4 N en dioxano, y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

35 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por ODS cromatografía en columna sobre gel de sílice (agua:metanol = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como una sustancia amorfa blanca (790 mg, rendimiento: 94%).

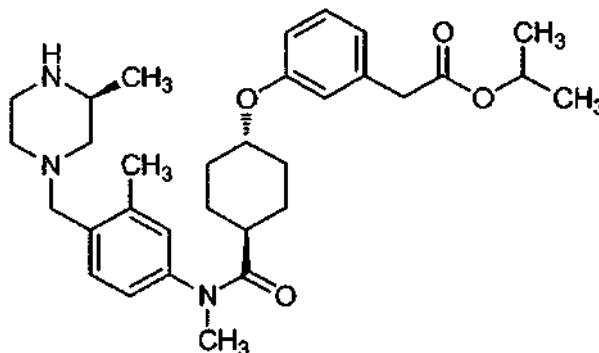
40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  0,99-1,12 (2H, m), 1,31 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,59-1,73 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,49 (1H, m), 3,02 (2H, d, J=12,3 Hz), 3,17 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,32-3,44 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,69 (2H, s), 4,19 (1H, m), 6,71-6,86 (3H, m), 7,08-7,22 (3H, m), 7,42 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 494 (M+H) $^+$ .

(17B) Clorhidrato del ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)fenil]acético



Se disolvió ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético (680 mg, 1,38 mmol) producido en (17A) en dioxano (3 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente agua (3 ml) y ácido clorhídrico 2 N (689  $\mu$ l, 1,38 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (728 mg, rendimiento: 100%). EM(IEP) m/z: 494 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18 [3-({Trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de isopropilo**



(18A) [3-({Trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de isopropilo

Se disolvió (2S)-4-[4-[[trans-4-[3-(2-etoxi-2-oxietil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,242 mmol) producido en (16A) en etanol (5 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,2 ml, 2,4 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1,5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se disolvió en isopropanol (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 3 horas mientras se calentaba hasta reflujo.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (metanol: diclorometano = 0:100 hasta 5:95 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (57,0 mg, rendimiento: 44%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,08-1,21 (2H, m), 1,22(6H, d, J=6,3 Hz), 1,56-1,83(6H, m), 2,02-2,15 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,82-3,01 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,51 (2H, s), 4,17 (1H, m), 5,00 (1H, m), 6,69-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz). EM(IEP) m/z: 536 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19 Trans-4-(4-clorofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1,10-1,20 (2H, m), 1,64-1,77 (3H, m), 2,08 (2H, d, J=9,4 Hz), 2,23-2,29 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,91 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 4,10-4,14 (1H, m), 6,76 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,94 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,18 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,9 Hz).

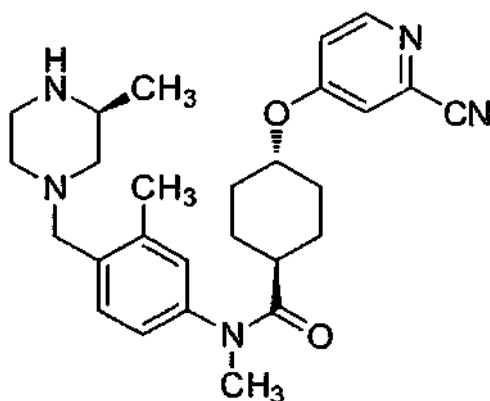
**Ejemplo 20 Trans-4-(4-cianofenoxi)-N-metil-N-[3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]ciclohexanocarboxamida**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1,16-1,24 (2H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,10 (2H, d, J=10,2 Hz), 2,25-2,33 (1H, s), 2,38 (3H, s), 2,45 (4H, m), 2,90 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 4,22-4,27 (1H, m), 6,86 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,95 (1H, s), 7,34 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,7 Hz).

**Ejemplo 21 Ácido 2-metil-2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]propionico**

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  7,28-7,25 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,07-7,04 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 6,77 (1H, s), 6,74-6,72 (1H, m), 4,20-4,13 (1H, m), 3,79-3,75 (2H, m), 3,67-3,61 (2H, m), 3,49 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,45-2,42 (4H, m), 2,16-2,04 (4H, m), 1,61-1,58 (7H, m), 1,54 (6H, s), 1,25 (3H, s).

**Ejemplo 22 Trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-{{(3S)-3-metilpiperazin-1-il}metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**



(22A) (2S)-4-(4-((trans-4-((2-cianopiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió (2S)-4-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,21 mmol) producido en (4A) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) y se añadió al mismo a 0 °C hidruro de sodio (63%, 16 mg, 0,42 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió al mismo 2-ciano-4-nitropiridina (97 mg, 0,65 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas.

10 Después de enfriar la solución de reacción hasta 0 °C, se añadió al mismo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (100 mg, rendimiento: 82%).

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,28-1,20 (5H, m), 1,47 (6H, s), 1,86-1,72 (4H, m), 2,14-2,00 (3H, m), 2,30-2,20 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,63-2,58 (1H, m), 2,76-2,71 (1H, m), 3,13-3,04 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,44 (2H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 4,34-4,19 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J=5,8Hz, 2,5 Hz), 6,99-6,95 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=2,5 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,46 (1H, d, J=5,8 Hz).

20 (22B) Trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexano-carboxamida

Se disolvió (2S)-4-(4-((trans-4-((2-cianopiridin-4-il)oxi)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,178 mmol) producido en (22A) en diclorometano (1 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (0,5 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Al residuo obtenido destilando el disolvente en la solución de reacción a presión reducida, se añadió acetato de etilo. A continuación, se lavó la fase orgánica con una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 30 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido (75 mg, rendimiento: 91%).

RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 1,03 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,65-1,86 (5H, m), 2,05-2,15 (3H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,73-2,85 (4H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,52 (2H, s), 4,44-4,52 (1H, m), 7,08 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,13 (1H, s), 7,17 (1H, dd, J=6,1Hz, 2,8 Hz), 7,39 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,42 (1H, d, J=6,1 Hz). EM(BAR) m/z: 462(M+H)<sup>+</sup>.

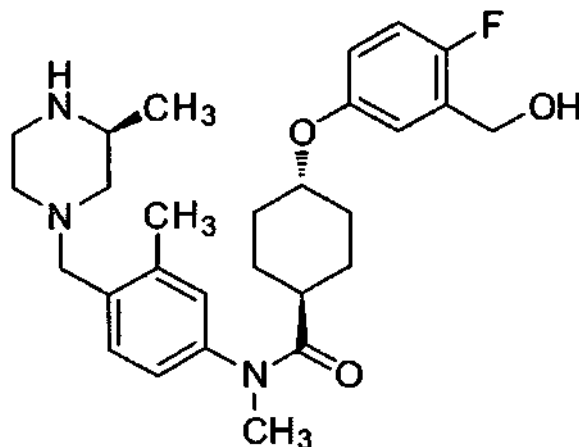
35 (22C) Clorhidrato de trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida

40 Se disolvió trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida (390 mg, 0,85 mmol) producida en (22B) en dioxano (5 ml) y agua (20 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 1 N (850 µl, 0,85 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (414 mg, rendimiento: 99%).

EM(IEP) m/z: 462(M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23 Trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-**

## ii]metil]fenil) ciclohexanocarboxamida



(23A) (2S)-4-{4-[(Trans-4-[4-fluoro-3-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió (2S)-4-(4-[(cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,60 g, 3,49 mmol) producido en (2A) en tolueno (50 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente 2-fluoro-5-hidroxi-benzoato de metilo (592 mg, 3,49 mmol) y cianometilenotributilfosforano (1,68 ml, 6,28 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante 5 horas mientras se calentaba hasta reflujo.

10 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite marrón (829 mg, rendimiento: 39%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,06-1,26 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=5,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,49-1,84 (4H, m), 1,98-2,31 (5H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,08 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,13 (1H, m), 4,22 (1H, m), 6,92-7,06 (4H, m), 7,29-7,38 (2H, m).

15 (23B) (2S)-4-{4-[(trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metil-bencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se disolvió (2S)-4-(4-[(trans-4-[4-fluoro-3-(metoxicarbonil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (414 mg, 0,678 mmol) producido en (23A) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió al mismo a 0 °C hidruro de litio y aluminio (77,2 mg, 2,03 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos.

25 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (310 mg, rendimiento: 78%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,60-1,82 (4H, m), 1,97-2,17 (3H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,59 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,08 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=13,7 Hz), 4,08 (1H, m), 4,22 (1H, m), 4,70 (2H, d, J=5,9 Hz), 6,71 (1H, m), 6,86-6,99 (4H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,2 Hz).

30 (23C) Trans-4-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida

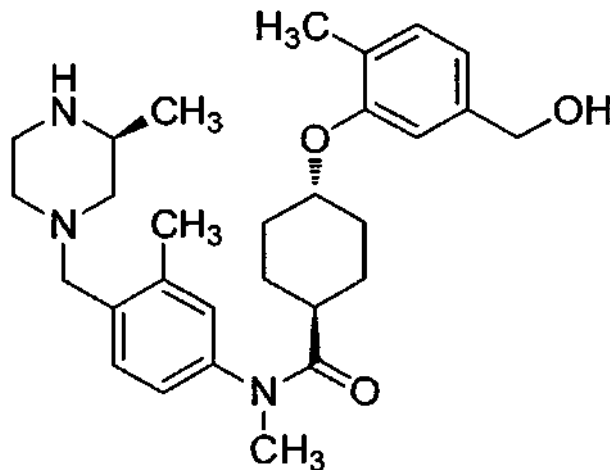
35 Se disolvió (2S)-4-(4-[(trans-9-[4-fluoro-3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,532 mmol) producido en (23B) en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 0:90 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (252 mg, rendimiento: 98%).

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,51-1,82 (5H, m), 2,01-2,13 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,69-2,79 (2H, m), 2,80-3,01 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,09 (1H, m), 4,69 (2H, s), 6,71

(1H, m), 6,87-6,98 (4H, m), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24 Trans-4-[5-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida**



5 (24A) 5-([Terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-2-metilfenol

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) 5-(hidroximetil)-2-metilfenol (300 mg, 2,17 mmol), que es un compuesto conocido, imidazol (295 mg, 4,34 mmol), y cloruro de terc-butil dimetil sililo (490 mg, 3,25 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora.

10 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 95:5 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (110 mg, rendimiento: 20%).

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): 8,09(6H, s), 0,94 (6H, s), 2,23 (3H, s), 4,66 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,78 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,06 (1H, d, J=7,8 Hz).

(24B) (2S)-4-{4-[[[trans-4-[5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se disolvieron en tolueno (5 ml) 5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-2-metilfenol (110 mg, 0,44 mmol) producido en (24A) y (2S)-4-(4-[[[cis-4-hidroxiciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (211 mg, 0,46 mmol) producido en (2A), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió, gota a gota, cianometileno-tributilfosforano (181 µl, 0,69 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 4 horas. Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (72 mg, rendimiento: 22%). EM(IEP) m/z: 695 (M+H)<sup>+</sup>.

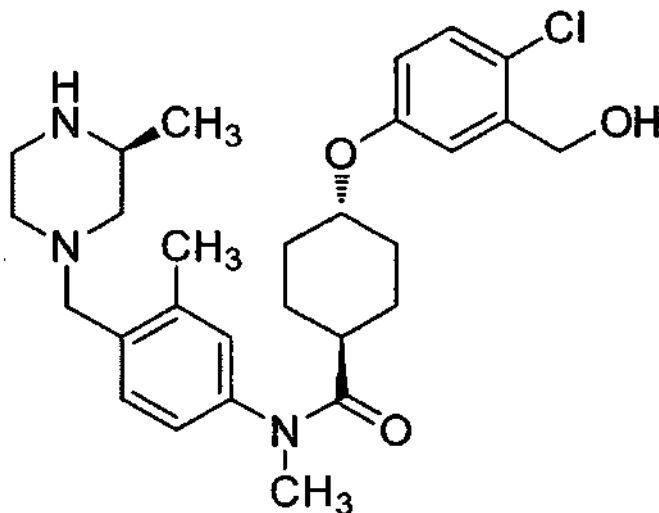
(24C) Trans-4-[5-(hidroximetil)-2-metilfenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida

30 Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-4-{4-[[[trans-4-[5-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg, 0,104 mmol) producido en (24B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

35 Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (30,1 mg, rendimiento: 60%).

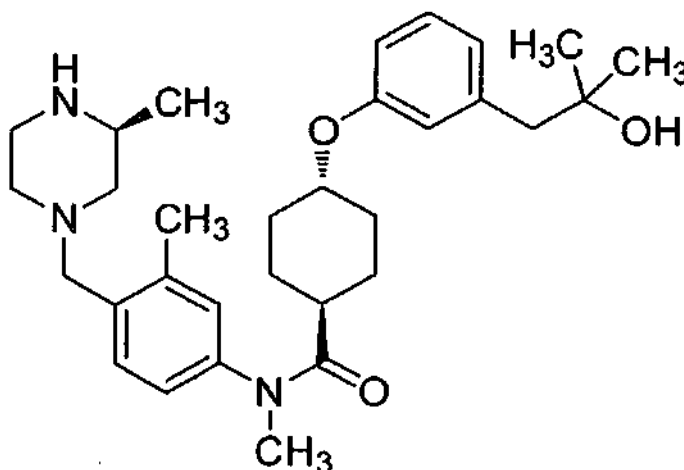
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,14-1,23 (2H, m), 1,65-1,80(6H, m), 2,11 (3H, s), 2,19-2,31 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (2H, d,  $J=11$  Hz), 2,88-2,99 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,11-4,19 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,82 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 6,85 (1H, s), 6,94-6,96 (2H, m), 7,07 (1H, d,  $J=7,4$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=7,9$  Hz). EM(IEP) m/z: 480 (M+H) $^+$ .

5 **Ejemplo 25** Trans-4-[4-cloro-3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil) ciclohexanocarboxamida



10 RMN de  $^1\text{H}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,05 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,26 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,78 (3H, m), 1,96 (2H, m), 2,07 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,37 (3H, s), 2,76 (2H, m), 2,98 (4H, m), 3,19 (3H, s), 3,46 (3H, s), 6,91 (2H, m), 7,34 (1H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J=9,0$  Hz), 7,75 (2H, d,  $J=9,0$  Hz). EM(IEP) m/z: 500(M+H) $^+$ .

**Ejemplo 26** Trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil) ciclohexanocarboxamida



(26A) Ácido trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico

15 Se disolvieron en tetrahidrofurano (50 ml) 1-(3-hidroxifenil)acetona (1,30 g, 8,66 mmol), que es un compuesto conocido, y cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (2,24 g, 13,0 mmol), que es un compuesto conocido, y se añadieron al mismo a 0 °C azodicarboxilato de di-terc-butilo (3,39 g, 14,7 mmol) y trifetilfosfina (3,86 g, 14,7 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

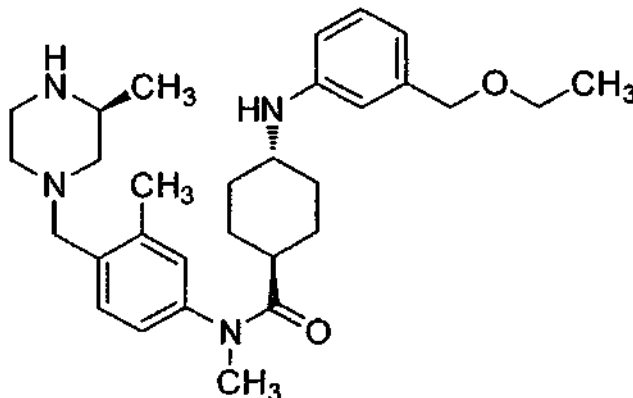
20 Después de eliminar el disolvente en la solución de reacción por destilación a presión reducida, se añadió agua a la misma, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 75:25 (v/v)), obteniéndose un producto bruto (2,63 g).

25 El producto bruto obtenido (2,63 g) se disolvió en etanol (50 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (8,7 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora.

- 5 A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 2 N para preparar una solución ácida (pH=2), y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (0,38 g, rendimiento: 16%).
- RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,46-1,67 (4H, m), 2,11-2,21 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,42(1H m), 3,65 (2H, s), 4,21 (1H, m) 6,74(1H t, J=2,0 Hz), 6,77-6,82 (2H, m), 7,23 (1H, t, J=7,8 Hz).
- (26B) (2S)-2-Metil-4-[2-metil-4-[metil({trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)amino]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
- 10 Se disolvió ácido trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexanocarboxílico (380 mg, 1,38 mmol) producido en (26A) en diclorometano (8 ml), y se añadieron al mismo a temperatura ambiente dimetilformamida (2  $\mu\text{l}$ , 0,03 mmol) y cloruro de oxalilo (240  $\mu\text{l}$ , 2,75 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente en la solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, obteniéndose un cloruro de ácido como producto bruto.
- 15 Se disolvió en diclorometano (8 ml) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (459 mg, 1,38 mmol), que es un compuesto conocido, y se añadieron al mismo a 0 °C trietilamina (383  $\mu\text{l}$ , 2,75 mmol) y una solución en diclorometano (2 ml) del cloruro de ácido preparado anteriormente y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1,5 horas.
- 20 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (567 mg, rendimiento: 70%).
- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,08-1,22 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,65-1,80 (4H, m), 2,03 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,20-2,26 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,74 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,09 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,83 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,17 (1H, m), 4,22 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,73-6,76 (2H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).
- (26C) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo
- 30 Se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-[metil({trans-4-[3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)amino]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,19 mmol) producido en (26B) y se añadió al mismo a 0 °C una solución de bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (1,10 M, 340  $\mu\text{l}$ , 0,37 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.
- 35 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 67:33 a 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (100 mg, rendimiento: 86%).
- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,08-1,22 (2H, m), 1,21 (6H, s), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,67-1,80 (4H, m), 2,03 (1H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,20-2,25 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,70 (2H, s), 2,74 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,08 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,9 Hz), 4,17 (1H, m), 4,22(1H m), 6,69(1H m), 6,72-6,77 (2H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,18 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).
- (26D) Trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)phenaxy]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida
- 45 Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenoxi]ciclohexil}carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol) producido en (26C) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (190  $\mu\text{l}$ ) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.
- 50 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (78,2 mg, rendimiento: 94%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d,  $J=7,0$ ), 1,10-1,24 (2H, m), 1,21 (6H, s), 1,67-1,80 (5H, m), 2,03-2,13 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70 (2H, s), 2,73-2,78 (2H, m), 2,85-2,99 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,17 (1H, m), 6,69 (1H, m), 6,72-6,77 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,18 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=7,8$  Hz). EM(IEP)  $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5 **Ejemplo 27 Trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida**



(27A) 1-(Etoximetil)-3-nitrobenzene

10 Se disolvió alcohol 3-nitrobenílico (1,40 g, 9,14 mmol) en diclorometano (30 ml), y trietilamina (1,9 ml, 13,7 mmol) y se añadió al mismo a 0 °C cloruro de metanosulfonilo (806  $\mu\text{l}$ , 10,1 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 50 minutos.

15 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió al mismo una solución de etóxido de sodio al 20% en etanol (3,8 ml, 9,60 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas.

20 Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió al mismo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 75:25 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite marrón (1,80 g, rendimiento: 100%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 900MHz):  $\delta$  1,29 (3H, t,  $J=7,0$  Hz), 3,60 (2H, q,  $J=7,0$  Hz), 4,60 (2H, s), 7,52 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 7,68 (1H, d,  $J=7,8$  Hz), 8,15 (1H, d,  $J=8,2$  Hz), 8,23 (1H, s).

(27B) 3-(Etoximetil)anilina

30 Se disolvió 1-(etoximetil)-3-nitrobenzene (1,80 g, 9,14 mmol) producido en (27A) en metanol (70 ml), y se añadieron al mismo una solución acuosa (25 ml) de cloruro de amonio (1,53 g, 45,7 mmol) y polvo de hierro (1,53 g, 27,42 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 3,5 horas.

35 Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, la solución se filtró a través de un filtro de Celite, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y, a continuación, se añadió agua a la misma. Seguidamente, se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 75:25 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (1,40 g, rendimiento: 92%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,24 (3H, t,  $J=7,0$  Hz), 3,53 (2H, q,  $J=7,0$  Hz), 3,60-3,70 (2H, s ancho), 4,43 (2H, s), 6,51 (1H, dd,  $J=2,4, 7,8$  Hz), 6.69-6,74 (2H, m), 7,12 (1H, t,  $J=7,6$  Hz).

40 (27C) Trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disolvieron en tetrahidrofurano (40 ml) 3-(etoximetil)anilina (1,39 g, 8,31 mmol) producida en (27B), 4-ciclohexanonecarboxilato de etilo (1,41 g, 8,31 mmol) y ácido acético (4,8 ml, 83,1 mmol) y se añadió al mismo triacetoxiborohidruro de sodio (3,52 g, 16,62 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura

ambiente durante 5 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (807 mg, rendimiento: 32%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,09-1,20 (2H, m), 1,24 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,26 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51-1,65 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,29 (1H, tt, J=3,6, 12,1 Hz), 3,27 (1H, tt, J=3,8, 11,2 Hz), 3,53 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,13 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,42 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J=2,0, 8,0 Hz), 6,58 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,64 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,12 (1H, t, J=7,6 Hz).

(27D) Ácido trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico

Se disolvió trans-4-4[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (800 mg, 2,62 mmol) producido en (27C) en etanol (15 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (5 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos.

Después se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción para neutralizar el pH de la solución, se añadió agua a la misma, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 hasta 1:2 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (727 mg, rendimiento: 100%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1,14-1,26 (2H, m), 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,48-1,61 (2H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,08-2,17 (2H, m), 2,27 (1H, tt, J=3,6, 12,1 Hz), 3,23 (1H, tt, J=3,8, 11,2 Hz), 3,53 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,40 (2H, s), 6,55-6,61 (2H, m), 6,63-6,66 (1H, m), 7,07 (1H, t, J=7,6 Hz).

(27E) (2S)-4-(4-[[[Trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en etanol (5 ml) ácido trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico (400 mg, 1,44 mmol) producido en (27D) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (481 mg, 1,44 mmol), que es un compuesto conocido y se añadió al mismo hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (796 mg, aproximadamente 2,9 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 26 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (482 mg, rendimiento: 56%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,78-0,91 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,23 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,46 (6H, s), 1,69-1,79 (4H, m), 1,98-2,13 (3H, m), 2,21 (1H, dd, J=3,3, 11,2 Hz), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=10,6 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,7 Hz), 3,03-3,12 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,51 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 4,17-4,26 (1H, s ancho), 4,40 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=1,6, 8,6 Hz), 6,52 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,10 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,8 Hz).

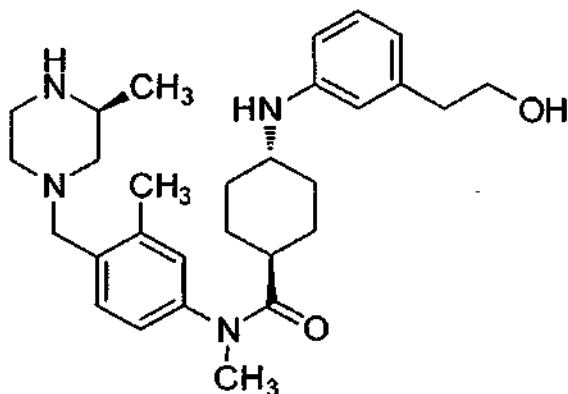
(27F) Trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]ciclohexano-carboxamida

Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-(4-[[[trans-4-[[3-(etoximetil)fenil]amino]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metil-bencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,287 mmol) producido en (27E) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (72,9 mg, rendimiento: 52%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,78-0,91 (2H, m), 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,22 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,68-1,80 (5H, m), 2,01-2,14 (3H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 2,82-3,03 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,19-3,29 (1H, m), 3,45 (2H, s), 3,51 (2H, q, J=6,8 Hz), 4,40 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J=2,0, 7,8 Hz), 6,52 (1H, s), 6,61 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,10 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).



**Ejemplo 28 Trans-4-[[3-(2-hidroxietyl)fenil]amino]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida****(28A) 2-(3-Aminofenil)etanol**

- 5 Se disolvió en etanol (80 ml) alcohol 3-nitrofeniletílico (5,80 g, 34,7 mmol) y se añadió al mismo paladio al 10% sobre carbón (0,90 g) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 40:60 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (4,65 g, rendimiento: 98%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  2,77 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,45-3,78 (2H, s ancho), 3,82 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,53-6,58 (2H, m), 6,62 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,06-7,13 (1H, m).

**(28B) Trans-4-[[3-(2-hidroxietyl)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de metilo**

- 15 Se disolvieron en tetrahidrofurano (100 ml) 2-(3-aminofenil)etanol (4,45 g, 32,4 mmol) producido en (28A), 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (5,52 g, 32,4 mmol) y ácido acético (18,5 ml, 324 mmol) y se añadió al mismo triacetoxiborohidruro de sodio (13,8 g, 64,9 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

20 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 a 45:55 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,93 g, rendimiento: 19%).

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,09-1,21 (2H, m), 1,26 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,51-1,65 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,29 (1H, tt, J=3,6, 12,1 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,25 (1H, tt, J=3,6, 11,2 Hz), 3,40-3,59 (1H, s ancho), 3,84 (2H, q, J=6,0 Hz), 4,14 (2H, q, J=7,2 Hz), 6,41-6,49 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,11 (1H, t, J=7,6 Hz).

**(28C) Ácido trans-4-[[3-(2-hidroxietyl)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico**

- 30 Se disolvió en etanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) trans-4-[[3-(2-hidroxietyl)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de (1,91 g, 6,25 mmol) producido en (28B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (10 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 hora.

35 Después se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción para neutralizar el pH de la solución, se añadió agua a la misma, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro (1,48 g, rendimiento: 90%).

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,11-1,23 (2H, m), 1,55-1,67 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 2,35 (1H, tt, J=3,5, 12,1 Hz), 2,78 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,26 (1H, tt, J=3,9, 11,0 Hz), 3,84 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,43-6,49 (2H, m), 6,55 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,11 (1H, t, J=7,6 Hz).

(28D) (2S)-4-(4-[[3-(2-hidroxietil)fenil]amino]ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metil-bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en etanol (20 ml) ácido trans-4-[[3-(2-hidroxietil)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico (1,47 g, 5,58 mmol) producido en (28C) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,86 g, 5,58 mmol), que es un compuesto conocido y se añadió al mismo hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (3,09 g, aproximadamente 11 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25 hasta 25:75 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (2,09 g, rendimiento: 65%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,78-0,91 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,61-1,80 (4H, m), 1,98-2,12 (3H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,69-2,77 (1H, m), 2,76 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,02-3,13 (1H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,76-3,88 (1H, m), 3,82 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,16-4,28 (1H, s ancho), 6,36-6,44 (2H, m), 6,52 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,08 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,8 Hz).

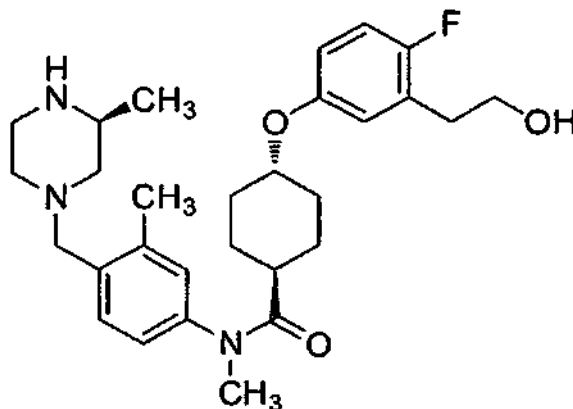
(28E) Trans-4-[[3-(2-hidroxietil)fenil]amino]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexano-carboxamida

Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-(4-[[3-(2-hidroxietil)fenil]amino]ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,242 mmol) producido en (28D) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (109 mg, rendimiento: 94%).

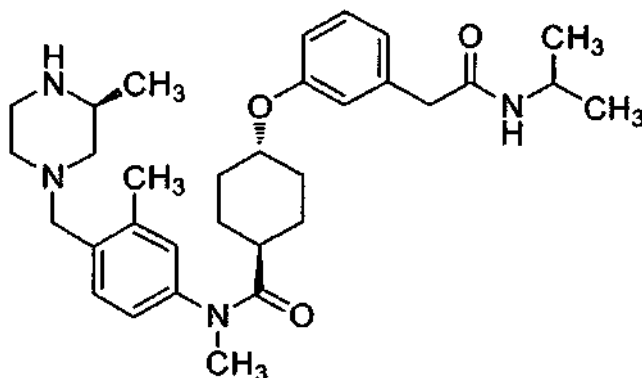
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,79-0,91 (2H, m), 1,06 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,62-1,84 (5H, m), 2,03-2,15 (3H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 2,76 (2H, t, J=6,5 Hz), 2,86-3,04 (3H, m), 3,17-3,28 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,82 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,36-6,43 (2H, m), 6,52 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,08 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

**Ejemplo 29** Trans-4-[4-fluoro-3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil) ciclohexanocarboxamida



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,06-1,20 (2H, m), 1,46-1,82 (7H, m), 2,01-2,13 (3H, m), 2,25 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 2,80-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,84 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,06 (1H, m), 6,62-6,72 (2H, m), 6,87-6,98 (3H, m), 7,33 (1H, m). EM(IEP) m/z: 498 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 30** Trans-4-[3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida



(30A) Ácido [3-({trans-4-[(4-[[{(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil](metil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]acético

5 Se disolvió en metanol (5 ml) (2S)-4-[4-[[{trans-4-[3-(2-metoxi-2-oxoetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (211 mg, 0,348 mmol) producido en (6A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (870  $\mu$ l, 1,74 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora.

10 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (201 mg, rendimiento: 97%). EM(IEP) m/z: 594 (M+H)<sup>+</sup>.

(30B) Trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida

15 Se disolvieron en etanol (3 ml) ácido [3-({trans-4-[(4-[[{(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil}-3-metilfenil](metil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]acético (118 mg, 0,199 mmol) producido en (30A), isopropilamina (85,5  $\mu$ l, 0,995 mmol) y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (113 mg, aproximadamente 0,36 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

20 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

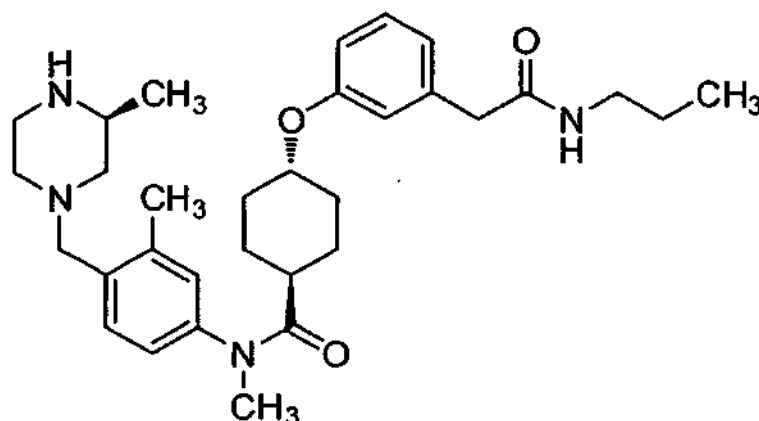
25 El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (102 mg, rendimiento: 96%).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  1,05(6H, d, J=6,3 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,07-1,23 (2H, m), 1,63-1,85 (5H, m), 2,03-2,16 (4H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,81 (2H, m), 2,85-3,04 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,47 (2H, s), 4,05 (1H, m), 4,18 (1H, m), 5,17 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,74-6,81 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 535 (M+H)<sup>+</sup>.

(30C) Clorhidrato de trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida

35 Se disolvió en dioxano (4 ml) y agua (1 ml) trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]ciclohexanocarboxamida (375 mg, 0,702 mmol) producido en (30B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 1 N (351  $\mu$ l, 0,710 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (383 mg, rendimiento: 95%). EM(IEP) m/z: 535(M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 31 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]-4-{3-[2-oxo-2-(propilamino)etil]fenoxi}ciclohexanocarboxamida**



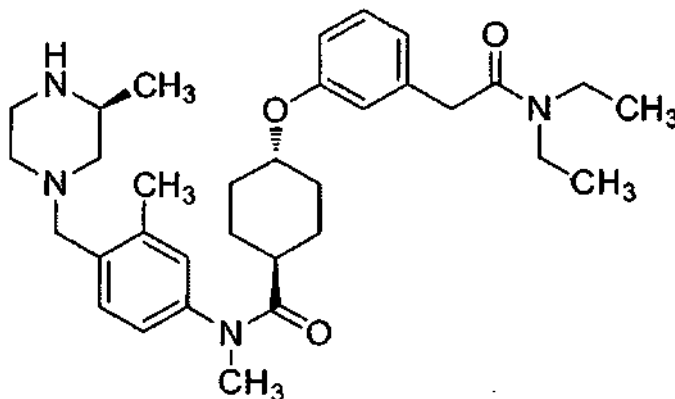
5 Se disolvieron en etanol (3 ml) ácido [3-((trans-4-((4-((3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil)-3-metilfenil)(metil)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil]acético (118 mg, 0,199 mmol) producido en (30A), propilamina (81,8  $\mu$ l, 0,995 mmol), y hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (113 mg, aproximadamente 0,36 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

10 El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (4 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (95,6 mg, rendimiento: 90%).

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,83 (3H, t, J=7,4 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,09-1,23 (2H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,63-1,87(6H, m), 2,03-2,16 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 2,85-3,03 (3H, m), 3,15 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,50 (2H, s), 4,17 (1H, m), 5,36 (1H, m), 6,72 (1H, s), 6,74-6,82 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,23 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 535 (M+H) $^+$ .

20 **Ejemplo 32 Trans-4-{3-[2-(dietilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexanocarboxamida**



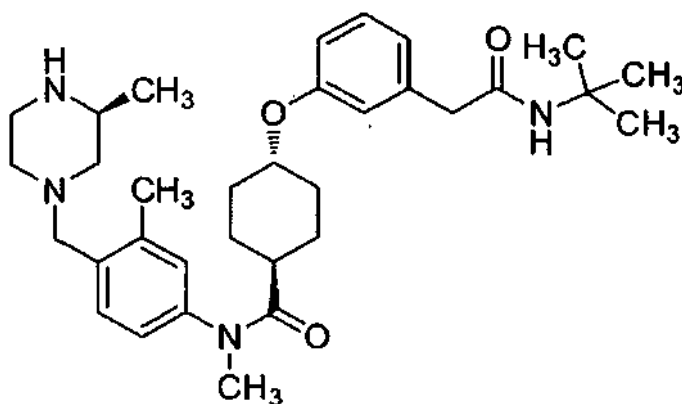
25 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) ácido [3-((trans-4-((4-((3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil)-3-metilfenil)(metil)carbamoil)ciclohexil)oxi)fenil]acético (300 mg, 0,51 mmol) producido en (30A), clorhidrato de dietilamina (111 mg, 1,01 mmol), hidrato de cloruro de 4-(9,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (282 mg, aproximadamente 1,0 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (266  $\mu$ l, 1,53 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

30 El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura

ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (210 mg, rendimiento: 75%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,11 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,13-1,16 (1H, m), 1,64-1,85 (7H, m), 2,07-2,10 (2H, m), 2,21-2,28 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=9,2 Hz), 2,84-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,27 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,38 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,45 (2H, s), 3,63 (2H, s), 4,12-4,19 (1H, m), 6,70-6,73 (2H, m), 6,79 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,95 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 549(M+H) $^+$ .

**Ejemplo 33** Trans-4-{3-[2-(terc-butilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida



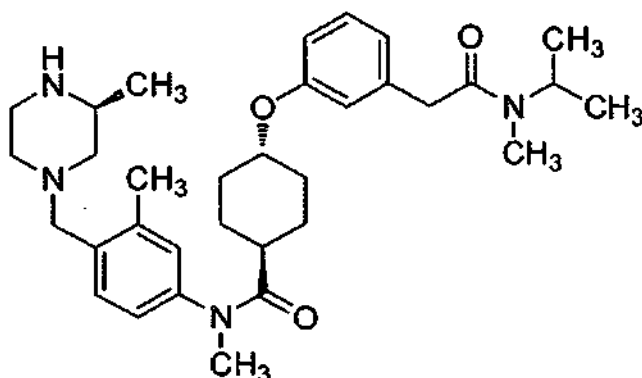
Se disolvieron en acetonitrilo (3 ml) ácido [3-({trans-4-[(4-[[[(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil](metil)carbamoi]ciclohexil]oxi)fenil]acético (300 mg, 0,51 mmol) producido en (31A), terc-butilamina (64  $\mu\text{l}$ , 0,61 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (107 mg, 0,61 mmol) y N-metilmorfolina (84  $\mu\text{l}$ , 0,77 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (152 mg, rendimiento: 54%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,11-1,22 (2H, m), 1,27 (6H, s), 1,69-1,80 (7H, m), 2,07-2,11 (3H, m), 2,23-2,27 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=9,0 Hz), 2,85-2,99 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,45 (2H, s), 4,15-4,21 (1H, m), 5,22 (1H, s ancho), 6,71 (1H, s), 6,74-6,79 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz). EM(IEP) m/z: 549 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 34** Trans-4-{3-[2-[isopropil(metil)amino]-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida



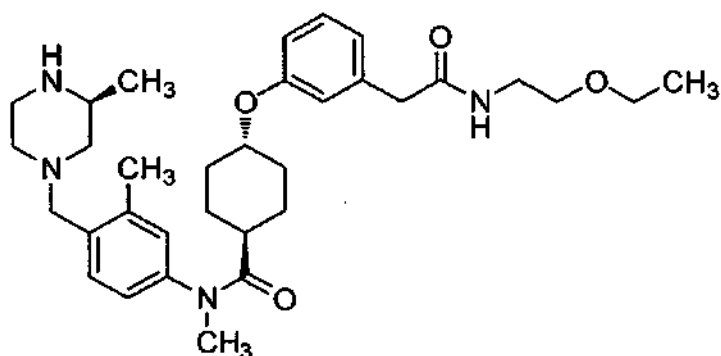
5 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) ácido [3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético (200 mg, 0,34 mmol) producido en (30A), N-isopropilmetilamina (75 mg, 1,02 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (282 mg, aproximadamente 1,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

10 El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (50,0 mg, rendimiento: 27%).

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,03 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,05 (3H, d, J=6,5 Hz), 1,07 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,64-1,78 (5H, m), 2,04-2,10 (3H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,73-2,78 (5H, m), 2,84-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,64 (1H, s), 3,69 (1H, s), 4,03-4,10 (0,5H, m), 4,13-4,93 (1H, m), 4,87-4,93(0,5H, m), 6,70-6,72 (2H, m), 6,78 (2H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 549 (M+H) $^+$ .

25 **Ejemplo 35 Trans-4-(3-{2-[(2-etoxietil)amino]-2-oxoetil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metil-piperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**



30 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) ácido [3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético (100 mg, 0,17 mmol) producido en (30A), 2-etoxietilamina (35  $\mu\text{l}$ , 0,34 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (95 mg, aproximadamente 0,34 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

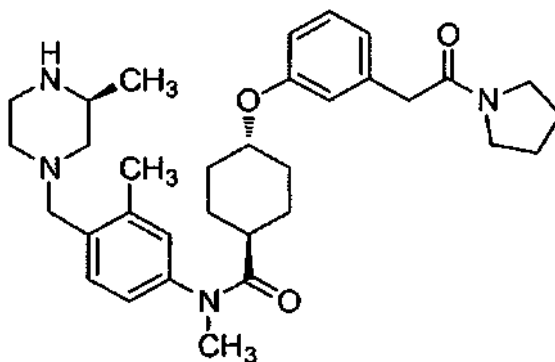
35 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

5 Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por  
10 cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:80:20 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (25,0 mg, rendimiento: 26%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,2 Hz), 1,10 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,14-1,21 (2H, m), 1,65-1,79 (4H, m), 2,02-2,11 (4H, m), 2,23-2,29 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=9,0 Hz), 2,84-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,36-3,43(6H, m), 3,45 (2H, s), 3,51 (2H, s), 4,13-4,21 (1H, m), 5,86 (2H, s ancho), 6,73-6,81 (3H, m), 6,94 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,21 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 565 (M+H) $^+$ .

15 **Ejemplo 36 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]-4-[3-(2-oxo-2-pirrolidin-1-iletil)fenoxi] ciclohexanocarboxamida**



20 Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) ácido [3-((trans-4-[(4-[[[(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]acético (100 mg, 0,17 mmol) producido en (30A), pirrolidina (28  $\mu\text{l}$ , 0,34 mmol) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (95 mg, aproximadamente 0,34 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

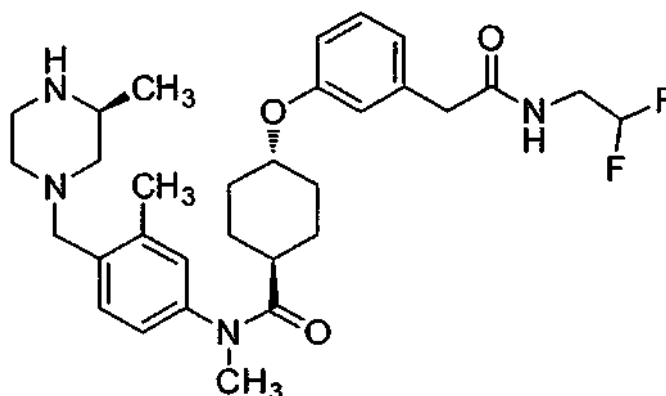
25 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

30 Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por  
35 cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:80:20 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (31,0 mg, rendimiento: 33%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,09-1,19 (2H, m), 1,64-2,00 (11H, m), 2,04-2,11 (3H, m), 2,11-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=9,5 Hz), 2,86-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,40 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,45-3,49 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,13-4,19 (1H, m), 6,71 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,76 (1H, s), 6,82 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,94-6,95 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 547 (M+H) $^+$ .

40 **Ejemplo 37 Trans-4-(3-[2-[(2,2-difluoroetil)amino]-2-oxoetil]fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida**



Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) ácido [3-({trans-4-[(4-[(3S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético (265 mg, 0,45 mmol) producido en (30A), 2,2-difluoroetilamina (73 mg, 0,90 mmol), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-iloxitripirrolidona fosfonio (468 mg, 0,90 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (122 mg, 0,90 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (157  $\mu$ l, 0,90 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas.

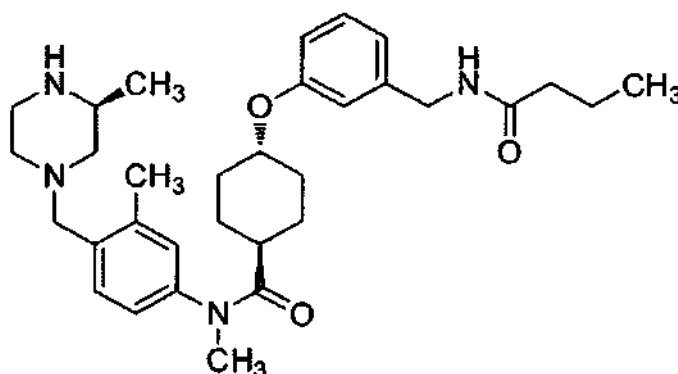
A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (110 mg, rendimiento: 44%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,10-1,19 (2H, m), 1,65-1,86 (5H, m), 2,08-2,29 (5H, m), 2,38 (3H, s), 2,76 (2H, t, J=9,4 Hz), 2,86-2,99 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,51-3,60 (4H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 5,82 (1H, tt, J=56,3, 4,3 Hz), 6,70 (1H, s ancho), 6,5-6,76 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,32 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,34 (1H, d, J=7,9 Hz).

EM(IEP) m/z: 557 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 38 Trans-4-{3-[(butirilamino)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**



(38A) (2S)-4-{4-[(Trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió en diclorometano (10 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, 2,0 mmol) producido en (5B), y se añadieron al



mismo a temperatura ambiente trifenilfosfina (578 mg, 2,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (728 mg, 2,2 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (767 mg, rendimiento: 61%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,20-1,10 (2H, m), 1,23 (3H, d,  $J=4,1$  Hz), 1,47 (6H, s), 1,83-1,68 (4H, m), 2,15-2,00 (3H, m), 2,28-2,19 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d,  $J=11,3$  Hz), 2,73 (1H, d,  $J=11,7$  Hz), 3,14-3,02 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d,  $J=13,7$  Hz), 4,27-4,13 (2H, m), 4,43 (2H, s), 6,78-6,74 (1H, m), 6,87-6,84 (1H, m), 6,98-6,91 (3H, m), 7,20 (1H, t,  $J=8,0$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J=7,8$  Hz).

(38B) Trans-4-{3-[(butirilamino)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexano carboxamida

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,22 mmol) producido en (38A) y butiramida (60  $\mu\text{l}$ , 0,66 mmol), y la mezcla resultante se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió hidruro de sodio (63%, 13 mg, 0,33 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas.

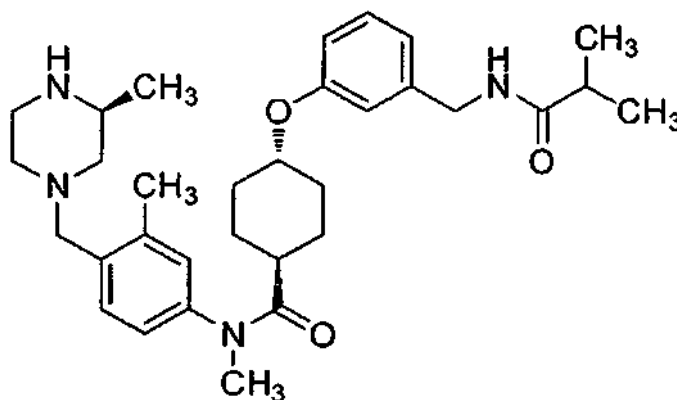
A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (62 mg, rendimiento: 53%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,96 (3H, t,  $J=7,4$  Hz), 1,04 (3H, d,  $J=6,7$  Hz), 1,10-1,20 (2H, m), 1,64-1,81 (7H, m), 2,06-2,10 (4H, m), 2,19 (2H, t,  $J=7,4$  Hz), 2,23-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t,  $J=9,4$  Hz), 2,85-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 4,38 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 5,75 (1H, s ancho), 6,73 (2H, m), 6,82 (1H, d,  $J=7,5$  Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,20 (1H, t,  $J=8,2$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=8,2$  Hz). EM(IEP)  $m/z$ : 535 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 39** Trans-4-{3-[(isobutirilamino)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil) ciclohexanocarboxamida



(39A) cis-4-Hidroxiciclohexanocarboxilato de bencilo

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (100 ml) ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (20,0 g, 0,14 mol), carbonato de potasio (21,1 g, 0,15 mol) y bromuro de bencilo (16,1 ml, 0,13 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se

lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (26,1 g, rendimiento: 80%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,62-1,74(6H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 3,90-3,92 (1H, m), 5,13 (2H, s), 7,31-7,39 (5H, m).

(39B) Trans-4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo

Se disolvieron en tolueno (50 ml) cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de bencilo (1,46 g, 6,23 mmol) producido en (39A) y 3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenol (1,49 g, 6,25 mmol), que es un compuesto conocido, y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota cianometileno tributilfosforano (1,97 ml, 7,48 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 3 horas. La temperatura de la solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (2,17 g, rendimiento: 76%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,10(6H, s), 0,94 (6H, s), 1,43-1,54 (3H, m), 1,59-1,63 (1H, m), 2,07-2,13 (3H, m), 2,17-2,22 (1H, m), 2,38-2,45 (1H, m), 4,16-4,23 (1H, m), 4,71 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,77(1H dd, J=2,0Hz, 7,8 Hz), 6,86 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,90(1H s), 7,21 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32-7,38 (5H, m).

(39C) Trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo

Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) trans-4-[3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo (2,17 g, 4,78 mmol) producido en (39B) y se añadió al mismo gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 14,3 ml, 14,3 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,0 g, rendimiento: 61%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,43-1,53 (2H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 2,09-2,21 (4H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 4,20-4,25 (1H, m), 4,66 (2H, d, J=5,9 Hz), 5,13 (2H, s), 6,80-6,83 (1H, m), 6,91-6,93 (2H, m), 7,24-7,28 (1H, m), 7,33-7,40 (5H, m).

(39D) Trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo

Se disolvió en diclorometano (20 ml) trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo (1,0 g, 2,94 mmol) producido en (39C), y se añadieron al mismo tetrabromuro de carbono (1,46 g, 4,41 mmol) y trifenilfosfina (1,54 g, 5,88 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 95:5 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (727 mg, rendimiento: 61%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,43-1,68 (4H, m), 2,09-2,20 (4H, m), 2,38-2,46 (1H, m), 4,19-4,25 (1H, m), 4,54 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,83 (1H, td, J=2,3Hz, 9,0 Hz), 6,90-6,92 (1H, m), 6,95 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,21-7,27 (1H, m), 7,33-7,40 (5H, m).

(39E) Ácido trans-4-[3-[(isobutirilamino)metil]fenoxi]ciclohexanocarboxílico

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexanocarboxilato de bencilo (200 mg, 0,50 mmol) producido en (39D) y 2-metil propanamida (52 mg, 0,60 mmol) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 24 mg, 1,00 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción, se añadieron agua y acetato de etilo, y se llevó a cabo un procedimiento de separación líquido-líquido. A la fase obtenida, se añadió ácido clorhídrico 1 N, ajustando de este modo el pH de la solución a 3. A continuación, se añadió a la fase acuosa acetato de etilo y se extrajo la materia orgánica. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (146 mg, rendimiento: 91%). EM(IEP) m/z: 320 (M+H) $^+$ .

(39F) Trans-4-[3-[(isobutirilamino)metil]fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil)fenil)ciclohexano

carboxamida

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) ácido 4-{3-[(isobutilamino)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico (146 mg, 0,46 mmol) producido en (39E), (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)encil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (152 mg, 0,46 mmol), que es un compuesto conocido e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (191 mg, aproximadamente 0,69 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

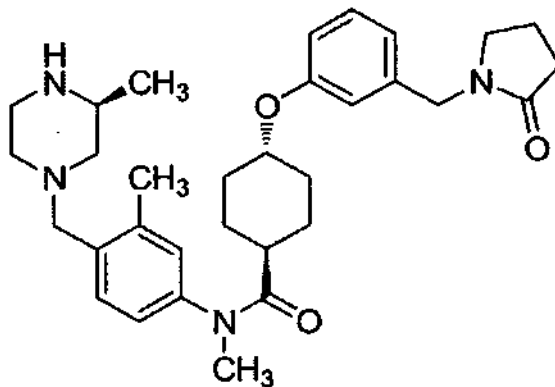
A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (18,0 mg, rendimiento: 7%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,06 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,11-1,17 (1H, m), 1,18(6H, d, J=6,7 Hz), 1,65-1,84 (5H, m), 2,08-2,15 (3H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,32-2,43 (5H, m), 2,76 (2H, t, J=8,6 Hz), 2,89-2,95 (2H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,46 (2H, s), 4,11-4,19 (1H, m), 4,38 (2H, d, J=5,5 Hz), 5,76 (1H, s ancho), 6,74 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,7 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 535 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 40 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi} ciclohexanocarboxamida**



(40A) 1-[3-(Benciloxi)encil]pirrolidin-2-ona

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) 1-(benciloxi)-3-(bromometil)benceno (380 mg, 1,37 mmol), que es un compuesto conocido y 2-pirrolidona (210  $\mu\text{l}$ , 2,74 mmol) y se añadió al mismo a 0 °C hidruro de sodio (63%, 105 mg, 2,74 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (318 mg, rendimiento: 82%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,93-2,00 (2H, m), 2,43 (2H, t, J=8,2 Hz), 3,23 (2H, t, J=7,1 Hz), 4,42 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,83-6,84 (2H, m), 6,86-6,91 (1H, m), 7,23 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,31-7,44 (5H, m).

EM(IEP) m/z: 282 (M+H) $^+$ .

(40B) 1-(3-Hidroxibencil)pirrolidin-2-ona

5 A una solución (10 ml) de 1-[3-(benciloxi)bencil]pirrolidin-2-ona (318 mg, 1,13 mmol) producida en (40A) en etanol, se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno paladio sobre carbón (10% de humedad, 300 mg), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite, y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (230 mg, rendimiento: 100%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,96-2,04 (2H, m), 2,47 (2H, t, J=8,0 Hz), 3,31 (2H, t, J=7,4 Hz), 4,40 (2H, s), 6,75 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J=2,4Hz, 7,8 Hz), 6,83 (1H, s), 7,18 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,52 (1H, s ancho).

(40C) (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi]ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se disolvieron en tolueno (5 ml) 1-(3-hidroxi)bencilpirrolidin-2-ona (230 mg, 1,20 mmol) producida en (40B) y (2S)-4-(4-[[[cis-4-hidroxiciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (552 mg, 1,20 mmol) producido en (2A), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 minutos. A la solución de reacción, se añadió gota a gota cianometilenotributilfosforano (472 mg, 1,80 mmol), y la mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 6 horas.

15 Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (179 mg, rendimiento: 24%). EM(IEP) m/z: 633 (M+H) $^+$ .

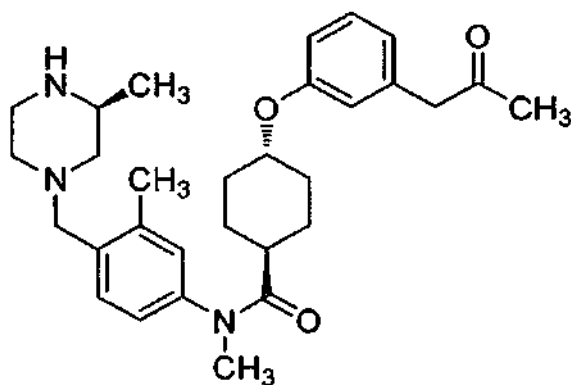
20 (40D) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxamida

Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxopirrolidin-1-il)metil]fenoxi]ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,27 mmol) producido en (40C) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

25 Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (110 mg, rendimiento: 77%).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,10-1,20 (2H, m), 1,65-1,78(6H, m), 1,95-2,02 (2H, m), 2,06-2,11 (3H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,43 (2H, t, J=8,0 Hz), 2,76 (2H, t, J=9,4 Hz), 2,85-2,99 (3H, m), 3,23-3,27 (5H, m), 3,45 (2H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,38 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,74-6,79 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz). EM(IEP) m/z: 533 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 41 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-[3-(2-oxopropil)phenoxi]ciclohexanocarboxamida**



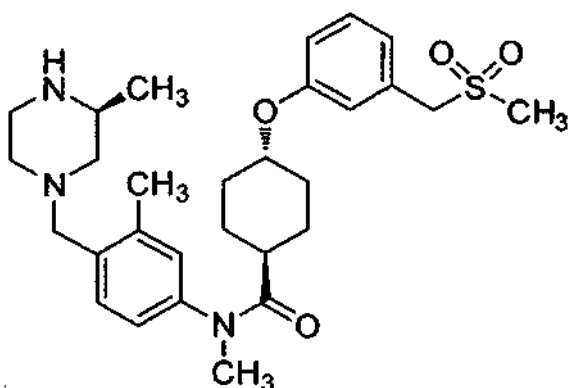
40 Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil[(trans-4-{3-(2-oxopropil)fenoxi]ciclohexil)carbonil]amino}bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,17 mmol) producido en (26B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (195  $\mu\text{l}$ ) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la

materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (diclorometano: metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (32,2 mg, rendimiento: 39%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,05 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,10-1,20 (2H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 2,06-2,13 (3H, m), 2,13 (3H, s), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,73-2,78 (2H, m), 2,87-2,31 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,62 (2H, s), 4,17 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,73-6,76 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 492 (M+H) $^+$ .

10 **Ejemplo 42 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-ciclohexanocarboxamida**



(42A) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-ciclohexanocarboxamida

15 Se disolvió en dimetilformamida (2 ml) (2S)-4-[4-[[trans-4-[3-(bromometil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (126 mg, 0,2 mmol) producido en (38A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente metanosulfonato de sodio (24 mg, 0,24 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

20 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (1 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

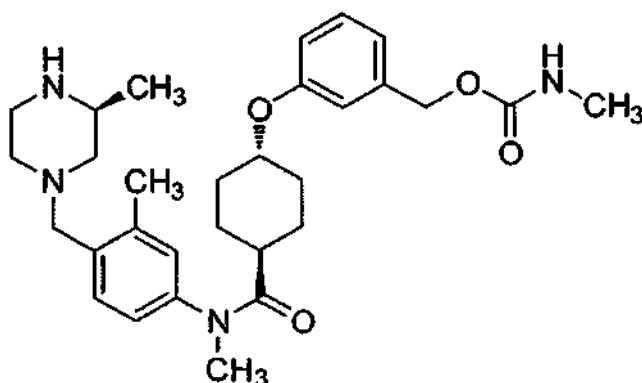
25 El disolvente de la solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, y al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (70 mg, rendimiento: 66%).

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,23-1,09 (2H, m), 1,84-1,65 (5H, m), 2,16-2,06 (3H, m), 2,33-2,20 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,79-2,71 (5H, m), 3,03-2,81 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,24-4,14 (3H, m), 6,89-6,84 (2H, m), 6,97-6,91 (3H, m), 7,35-7,24 (2H, m). EM(IEP) m/z: 528 (M+H) $^+$ .

(42B) Clorhidrato de trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-ciclohexanocarboxamida

35 Se disolvió en dioxano (1 ml) y agua (1 ml) trans-N-metil-N-(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-[3-(metilsulfonil)fenoxi]-ciclohexanocarboxamida (390 mg, 0,62 mmol) producida en (42A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 1 N (620  $\mu\text{l}$ , 0,62 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78  $^{\circ}\text{C}$ . La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (340 mg, rendimiento: 97%). EM(IEP) m/z: 528 (M+H) $^+$

40 **Ejemplo 43 Metilcarbamato de 3-((trans-4-[metil(3-metil-4-[[3-(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil)oxi)bencilo**



(43A) (2S)-2-Metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-[[metilcarbamoil]oxi]metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil} amino)bencil] piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió en diclorometano (3 ml) trifosfano (41 mg, 0,138 mmol) y se añadió al mismo a 0 °C una solución de (2S)-4-[4-[[[trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,230 mmol) producido en (5B) y piridina (28 µl, 0,345 mmol) en diclorometano (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 15 minutos. La solución resultante se añadió gota a gota a 0 °C a una solución obtenida disolviendo una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 173 µl, 0,345 mmol) y trietilamina (96 µl, 0,690 mmol) en diclorometano (2 ml), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas.

10 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 30:70 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (39,6 mg, rendimiento: 28%).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,07-1,21 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,64-1,82 (4H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,18-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d, J=12,1 Hz), 2,81 (3H, d, J=4,7 Hz), 3,03-3,13 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,79-3,86 (1H, m), 4,13-4,26 (2H, m), 4,65-4,74 (1H, s ancho), 5,04 (2H, s), 6,78 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

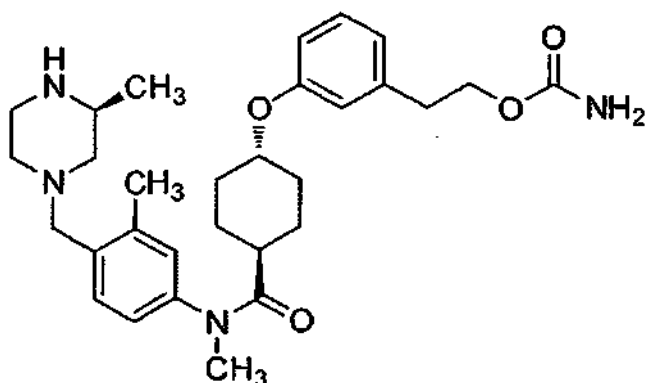
(43B) Metilcarbamato de 3-([trans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil]oxi)bencilo

25 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-[[metilcarbamoil]oxi]metil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (37,0 mg, 0,0594 mmol) producido en (43A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos.

30 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo: metanol = 1:2:0 hasta 0:1:0 hasta 0:15:1 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (28,8 mg, rendimiento: 94%).

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,09-1,22 (2H, m), 1,67-1,83 (5H, m), 2,03-2,16 (3H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 2,81 (3H, d, J=4,7 Hz), 2,85-3,02 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,12-4,24 (1H, m), 4,63-4,76 (1H, s ancho), 5,04 (2H, s), 6,78 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,4 Hz). EM(IEP) m/z: 523 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44 Carbamato de 2-[3-([trans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]etilo**



(44A) (2S)-4-(4-((trans-4-(3-(2-(carbamoyloxi)etil)fenoxi)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metil-bencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió en diclorometano (4 ml) trifosgeno (80 mg, 0,269 mmol) y se añadió al mismo a 0 °C una solución de (2S)-4-(4-((trans-4-(3-(2-hidroxi)etil)fenoxi)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,448 mmol) producido en (7A) y piridina (54 µl, 0,672 mmol) en diclorometano (3 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 20 minutos. La solución resultante se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía solución acuosa de amoníaco al 28% (200 µl) y trietilamina (186 µl, 1,34 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 2 horas.

10 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 40:60 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (250 mg, rendimiento: 90%).

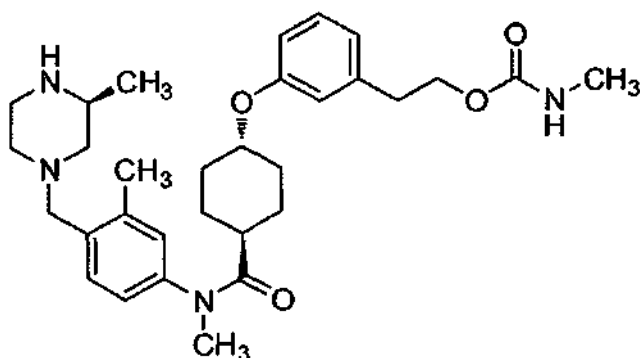
20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,06-1,20 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,63-1,82 (4H, m), 1,97-2,15 (3H, m), 2,17-2,29 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,59 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,87 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,08 (1H, t, J=12,5 Hz), 3,23 (3H, s), 3,42 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=11,0 Hz), 4,07-4,28 (4H, m), 4,60-4,77 (2H, s ancho), 6,66-6,73 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,91-6,99 (2H, m), 7,12-7,21 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

(44B) Carbamato de 2-[3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)metil]fenil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]etilo

25 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-(4-((trans-4-(3-(2-(carbamoyloxi)etil)fenoxi)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,402 mmol) producido en (44A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos.

30 El disolvente de la solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (101 mg, rendimiento: 48%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,21 (2H, m), 1,64-1,81 (5H, m), 2,06-2,15 (3H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 2,87 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,84-3,01 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,11-4,21 (1H, m), 4,25 (2H, t, J=6,9 Hz), 4,55-4,75 (2H, s ancho), 6,67-6,74 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 523 (M+H)<sup>+</sup>.

35 **Ejemplo 45 Metilcarbamato de 2-[3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbamoil]ciclohexil]oxi)fenil]etilo**



(45A) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-{2-[(metilcarbamoi]oxi]etil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)encil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió en diclorometano (4 ml) trifosgeno (75 mg, 0,251 mmol) y se añadió al mismo a 0 °C una solución de (2S)-4-{4-[[{trans-4-[3-(2-hidroxi)etil]fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (243 mg, 0,419 mmol) producido en (7A) y piridina (51 µl, 0,629 mmol) en diclorometano (3 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 25 minutos. La solución resultante se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de tetrahidrofurano (2 ml) que contenía una solución acuosa de metilamina (aproximadamente 40%, 200 µl) y trietilamina (174 µl, 1,26 mmol) y, a continuación, la mezcla  
10 resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 1,5 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 40:60 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (256 mg, rendimiento: 96%).  
15

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,08-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,63-1,82 (4H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,78 (3H, d, J=4,7 Hz), 2,85 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,04-3,13 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,11-4,30 (2H, m), 4,25 (2H, t, J=6,9 Hz), 9,53-4,61 (1H, s ancho), 6,66-6,72 (2H, m), 6,77 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).  
20

(45B) Metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]etil

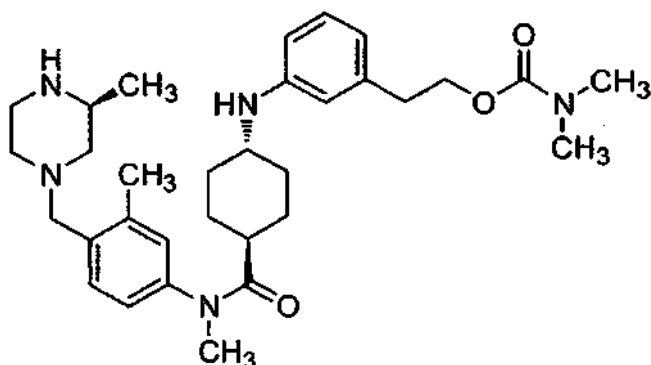
25 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metil{[trans-4-(3-{2-[(metilcarbamoi]oxi]etil}fenoxi)ciclohexil]carbonil}amino)encil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,393 mmol) producido en (45A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos.

30 El disolvente de la solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 50:50:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (158 mg, rendimiento: 75%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,21 (2H, m), 1,64-1,82 (5H, m), 2,02-2,14 (3H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,82 (5H, m), 2,82-2,92 (4H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,11-4,20 (1H, m), 4,24 (2H, t, J=7,0 Hz), 4,52-4,62 (1H, s ancho), 6,66-6,72 (2H, m), 6,76 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,16 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 537 (M+H)<sup>+</sup>.  
35

**Ejemplo 46 Dimetilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo**





(46A) (2S)-4-(4-((Trans-4-[(3-{2-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil}fenil)amino]ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvieron en acetonitrilo (5,0 ml) (2S)-4-(4-((trans-4-[(3-(2-hidroxi)etil)fenil]amino)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 0,449 mmol) producido en (28D), carbonato de disuccinimidilo (115 mg, 0,449 mmol), y dimetilaminopiridina (16 mg, 0,135 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, a la solución de reacción se añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 270  $\mu$ l, 0,539 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

15 A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40 hasta 30:70 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (126 mg, rendimiento: 43 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,77-0,91 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,68-1,80 (4H, m), 1,97-2,12 (3H, m), 2,22 (2H, dd, J=11,0, 3,9 Hz), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,73 (1H, d, J=10,6 Hz), 2,83 (2H, t, J=7,0 Hz), 2,87 (3H, s), 2,90 (3H, s), 3,01-3,03 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,17-4,27 (1H, m), 4,22 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,36-6,43 (2H, m), 6,53 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,02-7,09 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

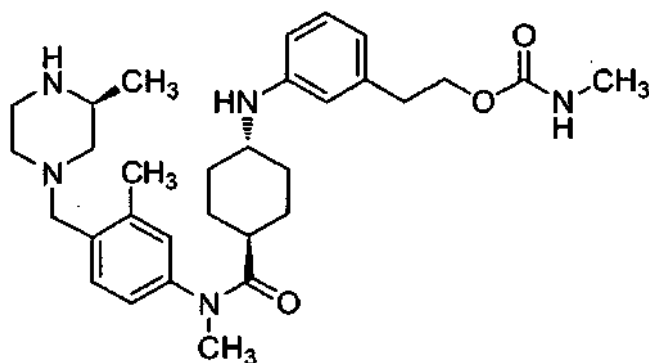
(46B) Dimetilcarbamato de 2-[3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbamoil]ciclohexil)amino)fenil]etilo

25 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-(4-((trans-4-[(3-(2-[(dimetilcarbamoil)oxi]etil)fenil]amino)ciclohexil)carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (323 mg, 0,497 mmol) producido en (46A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 7 minutos.

30 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (204 mg, rendimiento: 75%).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,78-0,91 (2H, m), 1,03 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,67-1,80 (5H, m), 2,02-2,12 (3H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,72-2,92 (12H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,44 (2H, s), 4,23 (2H, t, J=7,0 Hz), 6,37-6,43 (2H, m), 6,52 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,03-7,09 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,4H). EM(IEP) m/z: 550 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 47 Metilcarbonato de 2-[3-((trans-4-[metil(3-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)carbamoil]ciclohexil)amino)fenil]etilo**



(47A) (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[(3-{2-[(metilcarbamoil)oxi]etil}fenil)amino]ciclohexil}carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en acetonitrilo (3,0 ml) (2S)-4-(4-[[trans-4-[[3-(2-hidroxi)etil]fenil]amino]ciclohexil]carbonil)(metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,346 mmol) producido en (28D), carbonato de dissucinimidilo (89 mg, 0,346 mmol), y dimetilaminopiridina (13 mg, 0,104 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 hasta 30:70 (v/v)). El producto bruto obtenido se disolvió en acetonitrilo (3,0 ml) y se añadió al mismo una solución de metilamina en tetrahidrofurano (2 M, 208 µl, 0,415 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 hasta 30:70 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (70,1 mg, rendimiento: 32%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0,75-0,90 (2H, m), 1,22 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,46 (6H, s), 1,68-1,80 (4H, m), 1,98-2,12 (3H, m), 2,17-2,26 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,70-2,85 (3H, m), 2,78 (3H, d, J=4,7 Hz), 3,01-3,13 (1H, m), 3,17-3,25 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,81 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,16-4,28 (1H, m), 4,24 (2H, t, J=7,0 Hz), 4,55-4,64 (1H, s ancho), 6,36-6,43 (2H, m), 6,51 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,06 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,8 Hz).

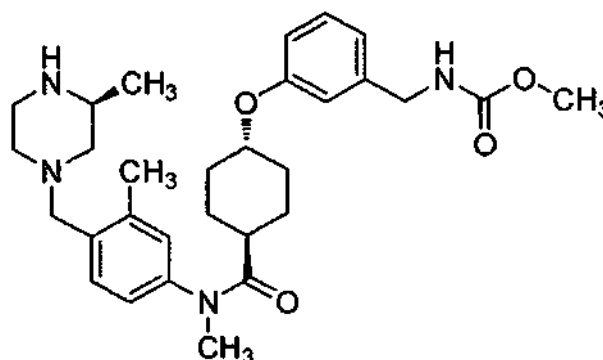
(47B) Metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo

Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-2-metil-4-{2-metil-4-[metil({trans-4-[[3-{2-[(metilcarbamoil)oxi]etil}fenil]amino]ciclohexil}carbonil)amino]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (65,1 mg, 0,102 mmol) producido en (47A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (50,9 mg, rendimiento: 93%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) : 0,79-0,91 (2H, m), 1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,69-1,81 (5H, m), 2,03-2,13 (3H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,71-3,01 (10H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,24 (2H, t, J=7,0 Hz), 4,55-4,65 (1H, s ancho), 6,36-6,43 (2H, m), 6,52 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,06 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,6 Hz). EM(IEP) m/z: 536 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 48 [3-({Ttrans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)bencil]carbamato de metilo**



## (48A) Trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo

Se disolvieron en tolueno (80 ml) 3-cianofenol (3,00 g, 25,2 mmol) y cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (2,66 g, 16,8 mmol) y se añadió al mismo cianometileno-tri-butilfosforano (6,6 ml, 25,2 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas.

Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, el disolvente de la solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite marrón (2,19 g, rendimiento: 50%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,44-1,68 (4H, m), 2,06-2,21 (4H, m), 2,38 (1H, tt, J=3,7, 11,2 Hz), 3,70 (3H, s), 4,22 (1H, tt, J=3,9, 9,8 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,36 (1H, t, J=7,8 Hz).

## (48B) Ácido trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexanocarboxílico

Se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexanocarboxilato de metilo (1,10 g, 4,24 mmol) producido en (48A) y se añadió al mismo una solución acuosa 5 N de hidróxido de sodio (5 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. A la fase acuosa se añadió ácido clorhídrico 5 N para neutralizar el pH de la fase acuosa, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 1:1 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido rojo claro (770 mg, rendimiento: 74%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1,42-1,54 (2H, m), 1,57-1,69 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 2,12-2,20 (2H, m), 2,35 (1H, tt, J=3,8, 11,4 Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 7,21-7,27 (3H, m), 7,42 (1H, t, J=8,2 Hz).

## (48C) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en etanol (20 ml) ácido trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexanocarboxílico (762 mg, 3,11 mmol) producido en (48B) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 3,11 mmol), que es un compuesto conocido y se añadió al mismo hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1,72 g, aproximadamente 6,2 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 21 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 70:30 hasta 30:70 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (1,24 g, rendimiento: 71%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,11-1,25 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,68-1,84 (4H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,19-2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,02-3,13 (1H, m), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,5 Hz), 4,15-4,26 (2H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,30-7,35 (2H, m).

## (48D) (2S)-4-{4-[[trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en metanol (100 ml) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-cianofenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-

2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,00 g, 7,13 mmol) producido en (48C) y dihidrato de cloruro de cobalto (3,39 g, 14,3 mmol) y se añadió al mismo poco a poco a -10 °C borohidruro de sodio (1,89 g, 49,9 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 45 minutos.

5 A la solución de reacción se añadió agua, y la mezcla resultante se filtró a través de un filtro de Celite. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y, a continuación, se añadió agua a la misma, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 hasta 100:0 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (1,67 g, rendimiento: 43%).

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,09-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,64-1,82 (4H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,19-2,28 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,02-3,13 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,14-4,27 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J=2,0, 7,8 Hz), 6,80 (1H, s), 6,85 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

15 (48E) (2S)-4-{4-[[Trans-4-(3-[(metoxicarbonil)amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-4-{4-[[trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,195 mmol) producido en (48D), y se añadieron al mismo a 0 °C trietilamina (54 µl, 0,390 mmol) y cloroformiato de metilo (18 µl, 0,234 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos.

25 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 40:60 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (99,5 mg, rendimiento: 82%).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,08-1,21 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,61-1,82 (4H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,02-3,13 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,12-4,26 (2H, m), 4,31 (2H, d, J=5,5 Hz), 4,92-5,01 (1H, s ancho), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

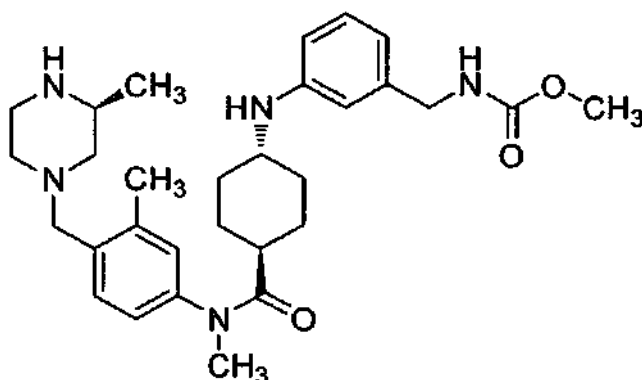
(48F) [3-({Trans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]carbamoil]ciclohexil)oxi)bencil]carbamato de metilo

35 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-[(metoxicarbonil)amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (93,0 mg, 0,149 mmol) producido en (48E) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos.

40 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (60,4 mg, rendimiento: 78%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,03 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,08-1,21 (2H, m), 1,64-1,82 (5H, m), 2,02-2,13 (3H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=9,2 Hz), 2,82-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,70 (3H, s), 4,11-4,21 (1H, m), 4,31 (2H, d, J=6,3 Hz), 4,90-5,00 (1H, s ancho), 6,71-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz).

45 **Ejemplo 49 [3-({Trans-4-[metil(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]carbamoil]ciclohexil)amino)bencil]carbamato de metilo**



## (49A) Trans-4-[(3-[[tert-butoxycarbonyl]amino]metil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disolvieron en tetrahidrofurano (100 ml) (3-aminobencil)carbamato de terc-butilo (1,70 g, 7,65 mmol), que es un compuesto conocido, y se añadió al mismo poco a poco 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (1,69 g, 9,94 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (2,55 g, 11,5 mmol). A continuación, se añadió, gota a gota al mismo, ácido acético (3 ml), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 60:40 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (860 mg, rendimiento: 30%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,08-1,18 (2H, m), 1,26 (3H, t,  $J=7,1$  Hz), 1,46 (6H, s), 1,53-1,63 (2H, m), 2,05 (2H, dd,  $J=3,1$ Hz, 14,9 Hz), 2,18 (2H, dd,  $J=3,5$ Hz, 13,3 Hz), 2,28 (1H, tt,  $J=3,5$ Hz, 12,1 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 4,13 (2H, q,  $J=7,2$  Hz), 4,21 (2H, d,  $J=5,4$  Hz), 4,85 (1H, s ancho), 6,46-6,49 (2H, m), 6,57 (1H, d,  $J=7,4$  Hz), 7,10 (1H, t,  $J=7,8$  Hz).

## (49B) Trans-4-[(3-[[metoxicarbonil]amino]metil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo

Se disolvió en diclorometano (30 ml) trans-4-[(3-[[tert-butoxycarbonyl]amino]metil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (860 mg, 2,28 mmol) obtenido en (49A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (8 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se disolvió en diclorometano (5 ml), y se añadieron al mismo a 0 °C cloroforniato de metilo (112  $\mu\text{l}$ , 1,44 mmol) y piridina (50  $\mu\text{l}$ ). La temperatura de la solución de reacción se llevó de nuevo a temperatura ambiente, y la solución se agitó durante 1 hora.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 80:20 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (240 mg, rendimiento: 99%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,09-1,19 (2H, m), 1,26 (3H, t,  $J=7,0$  Hz), 1,53-1,64 (2H, m), 2,05 (2H, dd,  $J=3,2$ Hz, 11,7 Hz), 2,19 (2H, dd,  $J=3,1$ Hz, 13,7 Hz), 2,28 (1H, tt,  $J=3,5$ Hz, 12,1 Hz), 3,21-3,28 (1H, m), 3,52 (1H, s), 3,70 (3H, s), 4,13 (2H, q,  $J=7,0$  Hz), 4,27 (2H, d,  $J=5,9$  Hz), 4,95 (1H, s ancho), 6,48-6,50 (2H, m), 6,59 (1H, d,  $J=7,4$  Hz), 7,10 (1H, t,  $J=8,0$  Hz).

## (49C) Ácido trans-4-[(3-[[metoxicarbonil]amino]metil)fenil]amino]ciclohexanocarboxílico

A una solución (3 ml) de trans-4-[(3-[[metoxicarbonil]amino]metil)fenil]amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (240 mg, 0,72 mmol) obtenido en (49B) en tetrahidrofurano, se añadieron una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio

(2,2 ml, 2,20 mmol) y metanol (3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (5 ml, 5,00 mmol), y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (180 mg, rendimiento: 82%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,11-1,21 (2H, m), 1,55-1,66 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,20 (2H, dd,  $J=3,1\text{Hz}$ ,  $13,7\text{Hz}$ ), 2,28 (1H, tt,  $J=3,5\text{Hz}$ ,  $12,1\text{Hz}$ ), 3,22-3,30 (1H, m), 3,70 (3H, s), 4,28 (2H, d,  $J=5,9\text{Hz}$ ), 4,93 (1H, s ancho), 6,49-6,51 (2H, m), 6,59 (1H, d,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 7,12 (1H, t,  $J=8,2\text{Hz}$ ).

(49D) (2S)-4-{4-[(Trans-4-[(3-[(metoxicarbonil)amino]metil]fenil)amino]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml) ácido trans-4-[(3-[(metoxicarbonil)amino]metil]fenil)amino]ciclohexanocarboxílico (150 mg, 0,49 mmol) obtenido en (49C), (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (163 mg, 0,49 mmol), que es un compuesto conocido e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (271 mg, aproximadamente 0,98 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

A la solución de reacción se añadió agua, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (162 mg, rendimiento: 53%). EM(IEP) m/z: 622 (M+H) $^+$ .

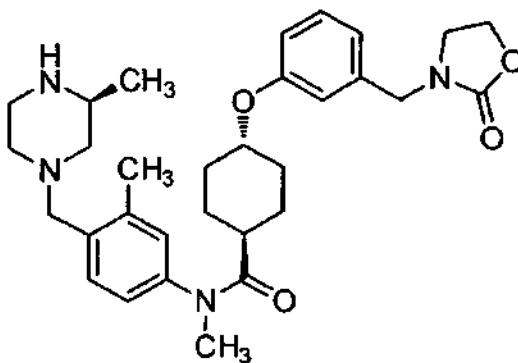
(49E) [3-[(trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)carbamoil]ciclohexil]amino)bencil]carbamato de metilo

Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[(3-[(metoxicarbonil)amino]metil]fenil)amino]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,26 mmol) obtenido en (49D) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (2 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

Seguidamente, se añadió tolueno (10 ml) a la solución de reacción, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. Al residuo obtenido, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio, y se extrajo la materia orgánica con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 100:0:0 hasta 0:100:0 hasta 0:90:10 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (72 mg, rendimiento: 53%).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0,80-0,90 (2H, m), 1,05 (3H, d,  $J=6,3\text{Hz}$ ), 1,70-1,78 (5H, m), 2,07-2,10 (3H, m), 2,19-2,23 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t,  $J=9,2\text{Hz}$ ), 2,65-2,99 (3H, m), 3,19-3,23 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,68 (3H, s), 4,24 (2H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 5,07 (1H, s ancho), 6,43-6,44 (2H, m), 6,54 (1H, d,  $J=7,4\text{Hz}$ ), 6,94-6,96 (2H, m), 7,09 (1H, t,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 7,32 (1H, d,  $J=7,8\text{Hz}$ ). EM(IEP) m/z: 522 (M+H) $^+$ .

40 **Ejemplo 50 Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-{3-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxamida**



(50A) (2S)-4-{4-[(Trans-4-[3-[(2-cloroetoxi)carbonil]amino]metil]fenoxi]ciclohexil]carbonil)(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió en diclorometano (2 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-(aminometil)fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,319 mmol) producido en (48D), y se añadieron al mismo a 0 °C trietilamina (88 µl, 0,638 mmol) y cloroformiato de 2-cloroetilo (40 µl, 0,382 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos.

- 5 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (206 mg, rendimiento: 96%).

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,07-1,19 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,67-1,82 (4H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,0 Hz), 3,02-3,13 (1H, s), 3,24 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,65-3,71 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 4,12-4,26 (2H, m), 4,28-4,38 (4H, m), 5,04-5,12 (1H, s ancho), 6,72-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

- 15 (50B) (2S)-2-Metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi]ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) (2S)-4-{4-[(trans-4-[3-[(2-cloroetoxi)carbonil]amino}metil]fenoxi]ciclohexil)carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (202 mg, 0,301 mmol) producido en (50A) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 12 mg, 0,316 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas.

Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió al mismo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30 hasta 30:70 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (168 mg, rendimiento: 88%).

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,07-1,31 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,47 (6H, s), 1,61-1,83 (4H, m), 1,99-2,14 (3H, m), 2,19-2,29 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,73 (1H, d, J=10,6 Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,38-3,45 (4H, m), 3,82 (1H, d, J=13,3 Hz), 4,13-4,25 (2H, m), 4,26-4,33 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,73-6,81 (2H, m), 6,83 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,23 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

(50C) Trans-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)-4-{3-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxamida

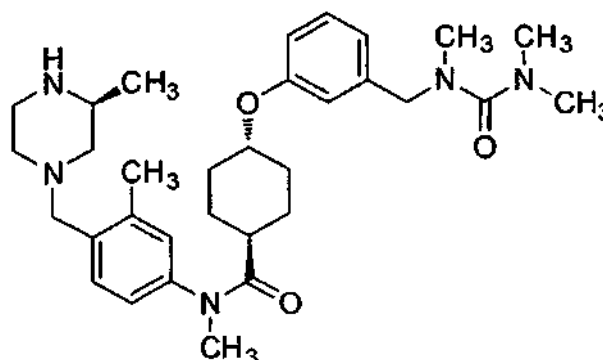
35 Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-2-metil-4-(2-metil-4-{metil[(trans-4-{3-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil]fenoxi]ciclohexil)carbonil]amino}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (162 mg, 0,255 mmol) producido en (50B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 minutos.

40 El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (76,4 mg, rendimiento: 56%).

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,09-1,22 (2H, m), 1,67-1,83 (5H, m), 2,03-2,14 (3H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 2,83-3,01 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,38-3,44 (2H, m), 3,45 (2H, s), 4,11-4,21 (1H, m), 4,27-4,33 (2H, m), 4,36 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J=2,2, 8,4 Hz), 6,83 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 7,23 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz).

EM (IEP) m/z: 535 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51 Trans-4-(3-[(dimetilcarbamoyl)(metil)amino]metil]fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida**



(51A) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-[[dimetilcarbamoyl]amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se disolvió en diclorometano (4 ml) trifosgeno (110 mg, 0,372 mmol), y una solución de (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-aminometil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,620 mmol) producido en (48D) y se añadió al mismo a 0 °C piridina (75 µl, 0,930 mmol) en diclorometano (4 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 30 minutos. La solución resultante se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de diclorometano (2 ml) que contenía una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 620 µl, 1,24 mmol) y trietilamina (258 µl, 1,86 mmol) y, a continuación, la  
10 mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante 45 minutos.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. El producto bruto obtenido se purificó por  
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 40:60:0 hasta 0:100:0 hasta 0:80:20 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro (283 mg, rendimiento: 72%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 1,07-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=7,0 Hz), 1,47 (6H, s), 1,64-1,82 (4H, m), 1,98-2,15 (3H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,4 Hz), 2,73 (1H, d, J=10,2 Hz), 2,92(6H, s), 3,03-3,14 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,12-4,27 (2H, m), 4,37 (2H, d, J=5,5 Hz), 4,56-4,63 (1H, m),  
20 6,73 (1H, dd, J=1,8, 8,0 Hz), 6,78 (1H, s), 6,86 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

(51B) (2S)-4-{4-[[Trans-4-(3-[[dimetilcarbamoyl](metil)amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-[[dimetilcarbamoyl]amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (177 mg, 0,278 mmol) producido en (51A) y se añadió al mismo hidruro de sodio (63%, 12 mg, 0,306 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación, se añadió a la misma yoduro de metilo (19 µl, 0,306 mmol), y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos y luego se calentó hasta reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno durante 7 horas.  
30

Después de que la temperatura de la solución de reacción volviera a la temperatura ambiente, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la materia orgánica con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo:metanol = 50:50:0 hasta 0:100:0 hasta 0:85:15 (v/v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (125 mg, rendimiento: 69%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,08-1,20 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=6,7 Hz), 1,46 (6H, s), 1,67-1,82 (4H, m), 1,99-2,06 (1H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,0 Hz), 2,69-2,76 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,83(6H, s), 3,04-3,13 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,82 (1H, d, J=12,5 Hz), 4,12-4,26 (2H, m), 4,30 (2H, s), 6,71-6,76 (2H, m), 6,81 (1H, d, =7,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,4 Hz).  
40

(51C) Trans-4-(3-[[dimetilcarbamoyl](metil)amino]metil]fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[[3(S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvió en diclorometano (1 ml) (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-[[dimetilcarbamoyl](metil)amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,185 mmol) producido en (51B) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (1 ml) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15  
45

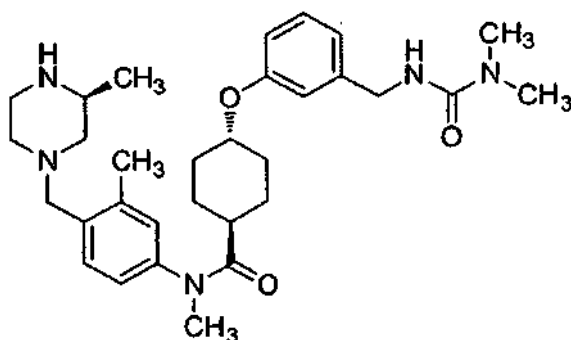


minutos.

El residuo obtenido eliminando el disolvente por destilación en la solución de reacción a presión reducida se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 75:25 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (57,1 mg, rendimiento: 56%).

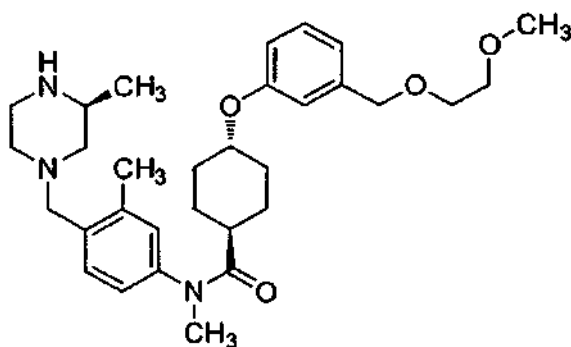
- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,09-1,21 (2H, m), 1,69-1,81 (5H, m), 2,02-2,14 (3H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,68-2,79 (2H, m), 2,71 (3H, s), 2,80-3,03 (3H, m), 2,83(6H, s), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,10-4,21 (1H, m), 4,30 (2H, s), 6,70-6,75 (2H, m), 6,81 (1H, d,  $J=7,8$  Hz), 6,92-6,97- (2H, m), 7,19 (1H, t,  $J=8,2$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=7,8$  Hz). EM(IEP) m/z: 550 (M+H) $^+$ .

10 **Ejemplo 52 Trans-4-(3-[[dimetilcarbamoil]amino]metil]fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida**



- 15 Se llevó a cabo la misma reacción que en (51C) usando (2S)-4-{4-[[trans-4-(3-[[dimetilcarbamoil]amino]metil]fenoxi)ciclohexil]carbonil](metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,157 mmol) producido en (51A), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (75,8 mg, rendimiento: 90%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,63-1,82 (5H, m), 2,02-2,15 (3H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,80 (2H, m), 2,82-3,00 (3H, m), 2,92(6H, s), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,12-4,22(1 m), 4,37 (2H, d,  $J=5,5$  Hz), 4,55-4,63 (1H, m), 6,70-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, d,  $J=7,4$  Hz), 6,92-6,97 (2H, m), 7,19 (1H, t,  $J=8,0$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=7,8$  Hz). EM(IEP) m/z: 536 (M+H) $^+$ .

20 **Ejemplo 53 Trans-4-{3-[(2-metoxietoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida**



(53A) Trans-4-{3-[(2-metoxietoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d,  $J=6,3$  Hz), 1,14-1,16 (1H, m), 1,68-1,76 (5H, m), 2,07-2,10 (4H, m), 2,24-2,27 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t,  $J=9,5$  Hz), 2,89-2,96 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,56-3,60 (4H, m), 4,17-4,19 (1H, m), 4,51 (2H, s), 6,73-6,75 (1H, m), 6,84 (1H, s), 6,87-6,88 (1H, m), 6,94-6,95 (2H, m), 7,20 (1H, t,  $J=7,8$  Hz), 7,33 (1H, d,  $J=7,8$  Hz). EM(IEP) m/z: 524 (M+H) $^+$ .

(53B) Clorhidrato de trans-4-{3-[(2-metoxietoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida

- 30 Se disolvió en dioxano (2 ml) trans-4-{3-[(2-metoxietoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[3S]-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)ciclohexanocarboxamida (329 mg, 0,63 mmol) producida en (53A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (315  $\mu\text{l}$ , 0,63 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a  $-78$   $^\circ\text{C}$ . La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (352 mg, rendimiento: 100%). EM(IEP) m/z: 524 (M+H) $^+$ .

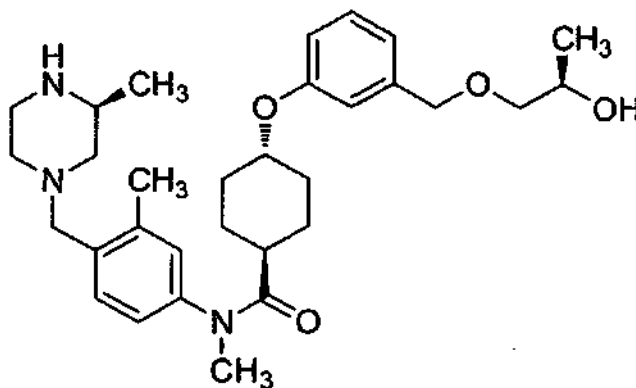
**Ejemplo 54 Trans-4-{3-[(2-hidroxietoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,03 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,15 (2H, dd, J=11,9, 5,9 Hz), 1,70-1,75(6H, m), 2,09-2,12 (2H, m), 2,24-2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=11,0 Hz), 2,89-2,96 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,58 (2H, dd, J=6,3, 2,9 Hz), 3,75 (2H, t, J=3,9 Hz), 4,17-4,19 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,76 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,82 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,94-6,95 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,3 Hz).

**Ejemplo 55 Trans-4-{3-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]metil}fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metil-piperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,15-1,16 (4H, m), 1,64-1,83(6H, m), 2,09-2,12 (2H, m), 2,24-2,27 (1H, m), 2,36 (3H, d, J=7,3 Hz), 2,74-2,76 (2H, m), 2,89-2,96 (4H, m), 3,23 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,49 (1H, dd, J=11,7, 6,8 Hz), 3,60 (1H, dd, J=11,2, 3,4 Hz), 3,65-3,66 (1H, m), 4,17-4,19 (1H, m), 4,42 (1H, d, J=11,7 Hz), 4,59 (1H, d, J=11,7 Hz), 6,76 (1H, d, J=8,8 Hz), 6,83 (1H, s), 6,88 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,94-6,95 (2H, m), 7,21 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 524 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 56 Trans-4-[3-[(2R)-2-hidroxi-propil]oxi]metil}fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**



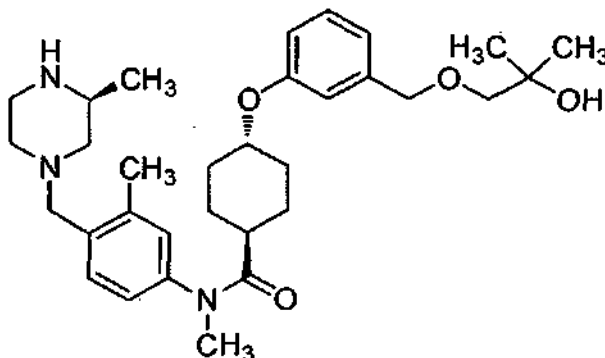
(56A) Trans-4-[3-[(2R)-2-hidroxi-propil]oxi]metil}fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,13-1,15 (3H, m), 1,73(6H, m), 2,08-2,11 (3H, m), 2,24-2,27 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,74-2,77 (2H, m), 2,89-2,95 (3H, m), 3,24-3,28 (4H, m), 3,44-3,46 (3H, m), 3,98 (1H, t, J=4,7 Hz), 4,18 (1H, t, J=13,9 Hz), 4,49 (2H, s), 6,77 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,81 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,95 (2H, d, J=6,6 Hz), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 524 (M+H) $^+$ .

(56B) Clorhidrato de trans-4-[3-[(2R)-2-hidroxi-propil]oxi]metil}fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida

Se disolvió en dioxano (2 ml) trans-4-[3-[(2R)-2-hidroxi-propil]oxi]metil}fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida (236 mg, 0,45 mmol) producido en (56A) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (225  $\mu\text{l}$ , 0,45 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (251 mg, rendimiento: 100%). EM (IEP) m/z: 524 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 57 Trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metil-piperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**



## (57A) Trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de terc-butilo

A una solución de [3-(benciloxi)fenil]metanol (2,27 g, 10,6 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron trietilamina (2,2 ml, 15,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,93 ml, 11,7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora.

- 5 A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

- 10 El producto bruto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (70 ml) y se añadió al mismo a temperatura ambiente hidruro de sodio (63%, 812 mg, 21,2 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió a la solución de reacción glicolato de etilo (1,7 g, 15,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 horas.

- 15 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

A una solución del producto obtenido en metanol (30 ml), se añadió paladio sobre carbón (10%, 100 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 20 La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite, y las aguas madres obtenidas se concentraron a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

A una solución (40 ml) del producto bruto obtenido en tolueno, se añadieron cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de terc-butilo (722 mg, 3,6 mmol) y cianometileno-tributilfosforano (1,0 g, 4,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 90 minutos.

- 25 El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 hasta 85:15 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (856 mg, rendimiento: 60%).

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,29 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,45-1,60 (13H, m), 2,03-2,06 (2H, m), 2,16-2,20 (2H, m), 2,21-2,27 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,18-4,27 (3H, m), 4,60 (2H, s), 6,83-6,84 (1H, m), 6,91-6,93 (2H, m), 7,24 (1H, d, J=8,2 Hz).

## (57B) Ácido trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico

A una solución de trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxilato de terc-butilo (856 mg, 2,18 mmol) producido en (57A) en diclorometano (20 ml), se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 35 El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 hasta 0:100 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (601 mg, rendimiento: 82%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,46-1,68 (4H, m), 2,11-2,22 (4H, m), 2,45 (1H, tt, J=10,9, 3,6 Hz), 4,10 (2H, s), 4,20-4,28 (4H, m), 4,61 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J=8,2, 2,3 Hz), 6,93 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m).

- 40 (57C) (2S)-4-(4-[(Trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metil)amino)-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 45 A una solución de ácido trans-4-(3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexanocarboxílico (601 mg, 1,79 mmol) producido en (57B) y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (595 mg, 1,79 mmol), que es un compuesto conocido, en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió a temperatura ambiente hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio {1,1 g, aproximadamente 3,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas.

- 50 A la solución de reacción se añadió agua, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (529 mg, rendimiento: 45%).

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 1,15-1,17 (2H, m), 1,23 (3H, d, J=4,1 Hz), 1,27-1,29 (4H, m), 1,47 (6H, s), 1,71-1,74

(5H, m), 2,03-2,04 (1H, m), 2,10-2,12 (2H, m), 2,22-2,23 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=10,9 Hz), 2,74 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,07-3,10 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,22-4,24 (3H, m), 4,58 (2H, s), 6,78 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,86 (1H, s), 6,90-6,95 (3H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz).

5 (57D) (2S)-4-(4-[[trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (2S)-4-(4-[[trans-4-{3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenoxi}ciclohexil)carbonil](metil)amino}-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,19 g, 1,83 mmol) producido en (57C) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió a 0 °C una solución de bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (1,0 M, 7,3 ml, 7,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas.

10 A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

15 A una solución del producto obtenido en diclorometano (1 ml), se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

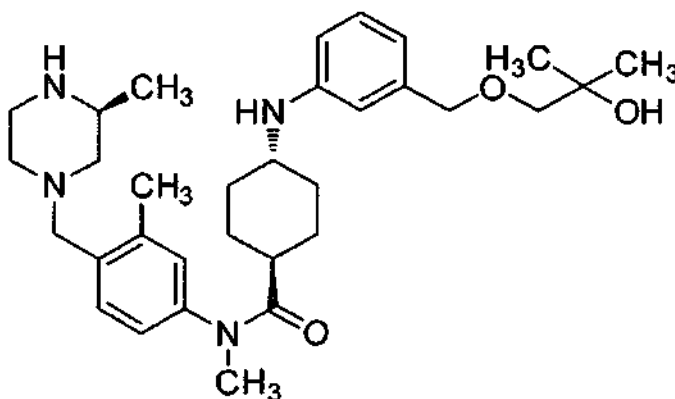
El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (329 mg, rendimiento: 89%).

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ 1,04 (3H, d, J=5,3 Hz), 1,09-1,23 (2H, m), 1,21(6H, s), 1,63-1,84 (5H, m), 2,01-2,17 (3H, m), 2,23-2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,29 (2H, s), 3,45 (2H, s), 4,19 (1H, m), 4,51 (2H, s), 6,76 (1H, m), 6,81 (1H, s), 6,87 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,91-6,97 (2H, m), 7,22 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 538 (M+H)<sup>+</sup>.

25 (57E) Clorhidrato de trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida

30 Se disolvió en dioxano (2 ml) trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida (329 mg, 0,61 mmol) producida en (57D) y se añadió al mismo a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (306 µl, 0,61 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (350 mg, rendimiento: 100%). EM(IEP) m/z: 538 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58 Trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino}-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida**



(58A) [(3-Aminobencil)oxi]acetato de etilo

35 A una solución de alcohol 3-nitrobencílico (3,0 g, 19,6 mmol) en diclorometano (100 ml), se añadieron trietilamina (3,4 ml, 23,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,9 ml, 23,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora.

40 A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 N y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

A una solución del producto bruto obtenido en N,N-dimetilformamida (100 ml), se añadió a temperatura ambiente hidruro de sodio (1,5 g, 21,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió al mismo a temperatura ambiente glicolato de etilo (3,1 g, 29,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas.

- 5 A la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

- 10 A una solución del producto bruto obtenido en metanol (100 ml) y agua (10 ml), se añadieron a temperatura ambiente polvo de hierro (3,3 g, 58,8 mmol) y cloruro de amonio (5,2 g, 98,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas.

- 15 La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite, y el disolvente de las aguas madres obtenidas se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (1,8 g, rendimiento: 44%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 1,31 (4H, dd, J=7,8, 6,6 Hz), 4,18 (2H, s), 4,23-4,28 (3H, m), 4,73 (2H, s), 7,55 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,74 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,17 (1H, dt, J=8,2, 1,2 Hz), 8,26 (1H, s).

(58B) (2S)-4-{4-[[[Trans-4-({3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenil]amino)ciclohexil]carbonil]}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- 20 A una solución de [(3-aminobencil)oxi]acetato de etilo (2,61 g, 12,6 mmol) producido en (58A) en tetrahidrofurano (80 ml), se añadieron a temperatura ambiente 4-oxociclohexanocarboxilato de terc-butilo (3,2 g, 13,9 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (4,0 g, 18,9 mmol) y ácido acético (2,0 g, 33,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

- 25 A la solución de reacción se añadió agua, y se llevó a cabo extracción dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

- 30 A una solución del producto obtenido en metanol (20 ml), se añadió a temperatura ambiente paladio sobre carbón (10%, 92 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora.

La solución de reacción se filtró a través de un filtro de Celite, y el disolvente de las aguas madres obtenidas se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

- 35 A una solución del producto obtenido y (2S)-2-metil-4-[2-metil-4-(metilamino)bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (634 mg, 1,90 mmol), que es un compuesto conocido, en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadió a temperatura ambiente hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1,1 g, 3,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

- 40 A la solución de reacción se añadió agua, y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20 hasta 50:50 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (523 mg, rendimiento: 42%).

- 45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 0,84-0,86 (2H, m), 1,24-1,28 (7H, m), 1,46 (6H, s), 1,72-1,74 (3H, m), 2,02-2,07 (3H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 2,38 (3H, s), 2,60 (1H, d, J=11,3 Hz), 2,73 (1H, d, J=11,3 Hz), 3,06-3,09 (1H, m), 3,22-3,25 (4H, m), 3,43 (2H, s), 3,80-3,83 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,21-4,23 (3H, m), 4,53 (2H, s), 6,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,96 (2H, m), 7,11 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz).

(58C) Trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil]amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]ciclohexanocarboxamida

- 50 A una solución de (2S)-4-{4-[[[trans-4-({3-[(2-etoxi-2-oxoetoxi)metil]fenil]amino)ciclohexil]carbonil]}(metil)amino]-2-metilbencil}-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (523 mg, 0,81 mmol) producido en (58B) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió a 0 °C una solución de bromuro de metil magnesio en tetrahidrofurano (0,98 M, 2,5 ml, 2,42 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se llevó a cabo extracción con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio

y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó ligeramente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, gracias a lo cual se obtuvo un producto bruto.

- 5 A una solución del producto bruto obtenido en diclorometano (1 ml), se añadió a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna NH sobre gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0 hasta 90:10 (v/v)), obteniéndose el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (259 mg, rendimiento: 100%).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  0,83-0,90 (2H, m), 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,22(6H, s), 1,66-1,80 (5H, m), 2,04-2,13 (3H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,78 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,22-3,24 (4H, m), 3,28 (2H, s), 3,44 (2H, s), 4,47 (2H, s), 6,43-6,53 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,91-6,98 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,2 Hz). EM(IEP) m/z: 537 (M+H) $^+$ .

(58D) Clorhidrato de trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida

- 15 Se disolvió en dioxano (2 ml) trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida (259 mg, 0,48 mmol) producida en (58C), y se añadió a la misma a temperatura ambiente ácido clorhídrico 2 N (241  $\mu\text{l}$ , 0,48 mmol) y, a continuación, la mezcla resultante se congeló a -78 °C. La mezcla congelada se liofilizó usando un liofilizador, obteniéndose el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (275 mg, rendimiento: 100%). EM(IEP) m/z: 537 (M+H) $^+$ .

- 20 **Ejemplo 59 Trans-4-(3-[(2-(isopropilamino)-2-oxoetoxi]metil}fenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,15-1,17 (8H, m), 1,65-1,77 (5H, m), 2,06-2,10 (3H, m), 2,25-2,28 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=9,0 Hz), 2,87-2,99 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,09-4,12 (1H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 4,49 (2H, s), 6,36 (1H, s ancho), 6,79-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,94-6,95 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,33 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 565 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 60 Trans-4-[3-fluoro-5-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,49-1,83 (5H, m), 2,02-2,14 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 2,83-3,01 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 4,15 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,46 (1H, m), 6,60-6,67 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz).

**Ejemplo 61 Trans-4-[[4-cloro-3-(hidroximetil)fenil]amino]-N-metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida**

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,83-0,86 (2H, m), 1,05 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,73-1,76 (5H, m), 2,05-2,08 (3H, m), 2,21-2,23 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=9,6 Hz), 2,88-3,00 (3H, m), 3,22-3,24 (4H, m), 3,45 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J=8,6, 3,1 Hz), 6,63 (1H, d, J=2,7 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,08 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J=7,8 Hz). EM(IEP) m/z: 499(M+H) $^+$ .

**Ejemplo 62 [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de terc-butilo**

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,04 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,08-1,22 (2H, m), 1,43 (6H, s), 1,63-1,85 (5H, m), 2,02-2,16 (3H, m), 2,26 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,71-2,80 (2H, m), 2,82-3,03 (3H, m), 3,23 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,46 (2H, s), 4,17 (1H, m), 6,69-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, d, J=7,8 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,17 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,33 (1H, d, J=8,2 Hz).

**Ejemplo de prueba 1 [Prueba de bioactividad (Medida de la actividad contráctil del intestino)]**

(1) Animal usado

Se usó un conejo macho NZW (peso corporal: 2,5 a 3,0 kg, KITAYAMA LABES CO., LTD., NAGANO).

- 45 (2) Reactivo

Se adquirió y usó Carbachol (cloruro de carbamilcolina, Sigma-Aldrich Japan K.K.). Se disolvió cada compuesto de prueba en dimetil sulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich Japan K.K.) y luego se suspendió en solución salina fisiológica. Se disolvió Carbachol en solución salina fisiológica.

(3) Procedimiento experimental y resultados

- 50 Se administró pentobarbital sódico (Kyoritsu Seiyaku Corporation, Osaka) al conejo a través de la vena auricular y se

sacrificó el conejo por desangrado bajo anestesia. A continuación, se extirpó el duodeno del conejo y se lavó rápidamente con solución de Krebs (NaCl 120,0 mM, KCl 4,7 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,4 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,0 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, NaHCO<sub>3</sub> 24,5 mM, y glucosa 5,6 mM, pH 7,4). A continuación, se preparó una tira de músculo longitudinal (longitud: 10 mm, anchura: 3 mm) a partir de la capa de músculo liso del duodeno obtenida separando la capa mucosa del duodeno. La tira preparada se montó en un baño de órganos y contenía 20 ml de solución de Krebs con O<sub>2</sub> al 95% y CO<sub>2</sub> al 5% a 31 °C de modo que se suprimiera la locomoción excesiva y se aplicó a la misma una tensión de 1 g. Se dejó la tira reposar durante 1 hora o más mientras se reemplazaba la solución de Krebs cada 15 minutos hasta que se equilibró la tira. Antes de comenzar el experimento se aplicó repetidas veces una estimulación con carbachol al 10 µM hasta que se obtuvo una contracción reproducible. Se midió la actividad contráctil con un DF pickup (TB-611T, Nihon Kohden Corporation, Tokyo) y se registró en un trazador de plumillas (RECTI HORIZ-8K, Sanei, Tokyo). Se añadió cada compuesto a la solución de Krebs a 0,01 nM a 10 µM, y la tira se contrajo por dosificación acumulada. La actividad contráctil a cada concentración se determinó cuando la actividad contráctil en el momento de la estimulación con carbachol a 10 µM se tomaba como 100%, y se determinó el valor de CE50 de cada compuesto de prueba. Los valores de CE50 se muestran a continuación.

15

[Tabla 1]

Ejemplo n.º	Valor de CE50 (nM)
1	28,0
4 (clorhidrato)	2,5
5 (clorhidrato)	7,3
16 (clorhidrato)	2,4
22 (clorhidrato)	4,8
30 (clorhidrato)	3,0
33	1,5
34	2,1
42 (clorhidrato)	4,8
53 (clorhidrato)	6,8
56 (clorhidrato)	1,2
57 (clorhidrato)	11,3
58 (clorhidrato)	0,9

#### Ejemplo de formulación 1 Polvo

Se puede obtener un polvo mezclando el compuesto de la invención (5 g), lactosa (895 g) y almidón de maíz (100 g) usando una mezcladora.

#### 20 Ejemplo de formulación 2 Granulado

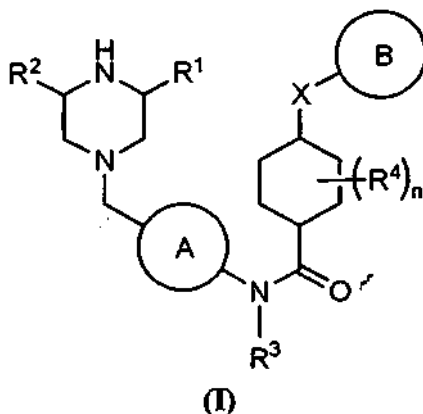
Después de mezclar el compuesto de la invención (5 g), lactosa (865 g) e hidroxipropil celulosa poco sustituida (100 g) se añade a esto una solución acuosa de hidroxipropil celulosa al 10% (300 g) y se amasa la mezcla resultante. El material amasado resultante se granula usando un granulador por extrusión, seguido de secado, por lo que se obtiene un granulado.

#### 25 Ejemplo de formulación 3 Comprimido

Después de mezclar el compuesto de la invención (5 g), lactosa (90 g), almidón de maíz (34 g), celulosa cristalina (20 g) y estearato de magnesio (1 g) usando una mezcladora, la mezcla resultante se procesa en comprimidos mediante una máquina de elaboración de comprimidos, por lo que se obtiene un comprimido.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

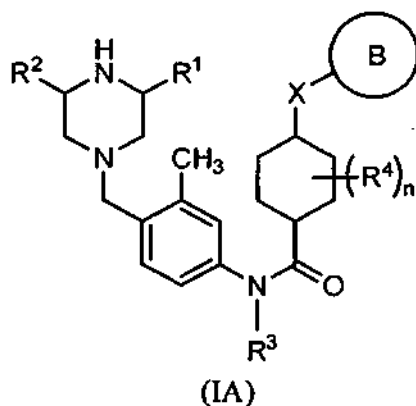


5 en la que A representa un grupo fenileno (el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3, y un átomo de halógeno); B representa un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ), un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar  
10 opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ), o un grupo cicloalquilo C3-C10 (el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ );  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3;  $R^3$  representa un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C10, un grupo alcoxi C1-C3-alquilo C1-C3, o un grupo hidroxialquilo C1-C3;  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, o un átomo de halógeno; n representa un número entero de 1 a 4; X representa metileno, -O-, -NH-, -N(alquilo C1-C3)-, -C(=O)-, -S-, -S(O)-, -S(O<sub>2</sub>)- o un enlace sencillo;

y el grupo sustituyente  $\alpha$  consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 {el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo aminocarbonilo (el grupo aminocarbonilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6), un grupo carbamido opcionalmente sustituido con uno o tres grupos alquilo C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo alifático C1-C6-alquil C1-C6-amino, un grupo amidoxi que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre}, un grupo cicloalquilo C3-C10 (el grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo C1-C6 (el grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo C1-C6 (el grupo hidroxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxialquilo C1-C6 (el grupo alcoxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo hidroxialcoxi C1-C6, un grupo ariloxi C6-C10, un grupo alquil C1-C6-tio, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo hidroxialcoxi C1-C6, un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquil C1-C6-amino, un grupo cicloalquil C3-C10-amino, un grupo dialquil C1-C6-amino, un grupo alcoxi C1-C6-amino, un grupo acilamino alifático C1-C6, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo y un grupo arilo C6-C10.

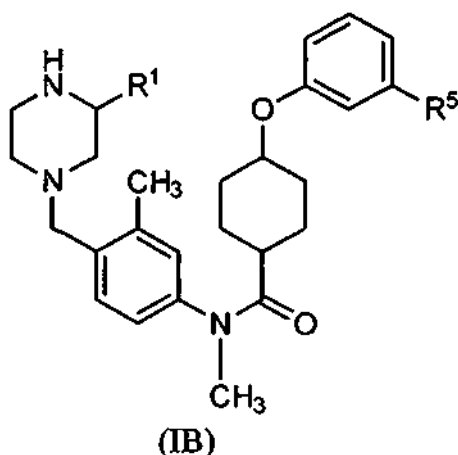


2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es un grupo fenileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos alquilo C1-C3.
3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que B es un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (el grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ) o un grupo arilo C6-C10 (el grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ ).
4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que B es un grupo piridilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$  o un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos seleccionados del grupo sustituyente  $\alpha$ .
5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R^1$  es un grupo alquilo C1-C3.
6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R^2$  es un átomo de hidrógeno.
7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que  $R^3$  es un grupo alquilo C1-C3.
8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que  $R^4$  es un átomo de hidrógeno.
9. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X es -O-o -NH-.
10. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula general (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en la que B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, y n son como se define en la reivindicación 1.

11. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula general (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3; R<sup>5</sup> representa un grupo seleccionado del grupo sustituyente α; y el grupo sustituyente α es como se define en la reivindicación 1.

- 5      **12.** El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que R<sup>1</sup> es un grupo metilo.
- 10      **13.** El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que R<sup>5</sup> es un grupo alquilo C1-C6 (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo aminocarbonilo (estando el grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados de un grupo alquilo C1-C6, un grupo haloalquilo C1-C6, y un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6), un grupo carbamido opcionalmente sustituido con uno o tres grupos alquilo C1-C6, un grupo acilamino alifático C1-C6 opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C1-C6, un grupo acilo alifático C1-C6-alquil C1-C6-amino, un grupo amidoxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C6, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo carbonilo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), o un grupo alcoxi C1-C6-alquilo C1-C6 (estando el grupo alcoxialquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo hidroxialquilo C1-C6, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre).
- 25      **14.** El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el grupo sustituyente α consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6 (estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo cicloalquilo C3-C10 (estando el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo haloalquilo C1-C6 (estando el grupo haloalquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo hidroxialquilo C1-C6 (estando el grupo hidroxialquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo alcoxialquilo C1-C6 (estando el grupo alcoxialquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de un grupo carboxilo, un grupo alcoxialquilo C1-C6-carbonilo, y un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos que pueden ser iguales o distintos y están seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre), un grupo aminoalquilo C1-C6, un grupo alcoxi C1-C6, un grupo haloalcoxi C1-C6, un grupo hidroxialcoxi C1-C6, un grupo arilo C6-C10, un grupo alquil C1-C6-tio, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi C1-C6-carbonilo, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático C1-C6, un grupo amino, un grupo alquil C1-C6-amino, un grupo cicloalquil C3-C10-amino, un grupo dialquil C1-C6-amino, un grupo alcoxi C1-C6-amino, un grupo acilamino alifático C1-C6, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo alquil C1-C6-sulfonilo, un grupo dialquil C1-C6-aminosulfonilo, y un grupo arilo

C6-C10.

15. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida,

trans-4-(4-fluorofenoxi)-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida,

5 trans-4-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida,

trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida,

10 trans-4-[3-(2-hidroxietil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida,

[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de etilo,

ácido [3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acético,

[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]acetato de isopropilo,

15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

16. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida,

20 trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida,

metilcarbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)encilo,

carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]etilo,

25 metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo,

dimetilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo,

30 trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida,

trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

17. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

35 trans-4-[3-(hidroximetil)fenoxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

18. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

trans-4-[(2-cianopiridin-4-il)oxi]-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexano-carboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

40 19. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

trans-4-{3-[2-(isopropilamino)-2-oxoetil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-(((3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)ciclohexanocarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

20. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

trans-4-{3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenoxi}-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]-ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

5 trans-4-({3-[(2-hidroxi-2-metilpropoxi)metil]fenil}amino)-N-metil-N-(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]-ciclohexanocarboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

metilcarbamato de 3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil}oxi)encilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

10 carbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil}oxi)fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

metilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 25. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

dimetilcarbamato de 2-[3-({trans-4-[metil(3-metil-4-[[{(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil]carbamoil]ciclohexil}amino)fenil]etilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 26. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en el que la sal farmacológicamente aceptable es fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, perclorato, sulfato, fosfato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato, maleato, sal glicina, sal lisina, sal arginina, sal ornitina, sal ácido glutámico o sal ácido aspártico.

27. Un medicamento que comprende un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 como principio activo.

25 28. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con GPR38.

29. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o profiláctico en un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad.

30 30. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o profiláctico para síndrome del intestino irritable con estreñimiento, gastroparesia diabética o estreñimiento.

31. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 27, para su uso como agente terapéutico o profiláctico para enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, gastroparesia diabética, estreñimiento, disfunción del intestino inducida por opioides, íleo paralítico, o parálisis gastrointestinal posoperatoria.

35 32. Uso del compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente profiláctico o terapéutico para un trastorno gastrointestinal asociado con hipomotilidad.